

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

**İNFERTİL KADINLARDA ENDOKRİN PROBLEMLERİN
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can GÜNAY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Rıfat GÜRSOY

ANKARA

MAYIS 2014

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

**İNFERTİL KADINLARDA ENDOKRİN PROBLEMLERİN
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can GÜNAY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Rifat GÜRSOY

ANKARA

MAYIS 2014

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Anıl ONAN'a, tezimi hazırlama sürecinde bana her konuda destek olan tez hocam Prof. Dr. Rıfat GÜRSOY'a, tezimi oluşturmamda katkısı olan Dr.Asuman TEZEL'e, aynı çalışma ortamını paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Can GÜNAY

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar	v
Tablolar	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kadın İnfertilitesinin Hipotalamik Nedenleri.....	8
2.2. Fonksiyonel Hipofizer Adenomlar ve Kadın İnfertilitesi.....	10
2.2.1. Prolaktinoma	10
2.3. Cushing Sendromu	12
2.4. Tiroid Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi.....	13
2.4.1. Hipertiroidizm ve Üreme.....	14
2.4.2. Hipotirodizm ve Üreme.....	15
2.5. Adrenal Disfonksiyon ve Kadın İnfertilitesi	19
2.5.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi	19
2.5.2. Addison Hastalığı	20
2.6. Ovaryen Fonksiyon Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi	21
2.6.1 Polikistik Over Sendromu	21
2.6.2. Prematür Ovaryen Yetmezlik.....	25
2.7. Klinik Yaklaşım	26
3. MATERYAL ve METOD.....	28
4. BULGULAR	30
5.TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR	87
7. KAYNAKLAR.....	89
8. ÖZET.....	102
9. SUMMARY	104

10. EKLER.....	106
11. ÖZGEÇMİŞ.....	107

KISALTMALAR

17-OHP	: 17 hidroksi progesteron
ACTH	: Adrenokortikotropik hormonun
AMH	: Anti müllerian hormon
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz antikor (Anti mikrozomal antikor)
Anti-TG	: Anti tiroglobulin
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron-Sülfat
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
hCG	: Human chorionic gonadotropin
HPO	: Hipotalamus-Pitüiter-Over
IGF-1	: Insulin like growth factor
IVF	: In vitro fertilizasyon
IVM	: In vitro maturasyon
ICSI	: Intra-sitoplazmik sperm injeksiyonu
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KOH	: Kontrollü Ovaryen Stimülasyon
LT-4	: Levotiroksin
LH	: Lüteinizan hormon
OHSS	: Ovaryen hiperstimulasyon sendromu
PKOS	: Polikistik over sendromu
POY	: Prematür ovaryen yetmezlik
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin

SKH	: Subklinik hipotirodizm
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TRab	: TSH reseptör antikoru
TRH	: Tirotropin salıcı hormon
TOİ	: Tiroid otoimmünitesi
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yaş gruplarına göre dağılım.....	30
Şekil 2. Gebelik gruplarına göre dağılım	31
Şekil 3. TSH grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri.....	32
Şekil 4. s T3 grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri	33
Şekil 5. sT4 grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri	34
Şekil 6. Anti-TG grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri.....	35
Şekil 7. Anti-TPO grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri	36
Şekil 8. Tiroid oto-antikorlar grubunda serumda eşik değeri geçenlerin sıklık ve yüzdeleri	37
Şekil 9. FSH grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri	38
Şekil 10. LH grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri	39
Şekil 11. Prolaktin grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri.....	40
Şekil 12. Serbest testosteron grubunun normal ve eşik değer üstü sıklık ve yüzdeleri	42
Şekil 13. 17-OH progesteron grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri ..	43
Şekil 14.DHEA-S grubunun normal ve eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeler....	44

TABLÖLAR

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Anovulasyon Sınıflaması.....	7
Tablo 2. İnfertil kadınlarda tiroid bozukluklarına yaklaşım (31).....	18
Tablo 3. Çalışmadaki olguların serum TSH değerinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	32
Tablo 4. Çalışmadaki olguların serum serbest T3 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri.....	33
Tablo 5. Çalışmadaki olguların serum serbest T4 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri.....	34
Tablo 6. Çalışmadaki olguların serum Anti-TG seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	35
Tablo 7. Çalışmadaki olguların serum Anti-TPO seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri.....	36
Tablo 8. 256 infertil kadındaki tiroid hormonları ve 190-195 infertil kadındaki tiroid oto-antikorlarının eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelikleri ve sıklıkları	37
Tablo 9: Çalışmadaki olguların serum FSH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	38
Tablo 10. Çalışmadaki olguların serum LH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	39
Tablo 11. Çalışmadaki olguların serum Prolaktin seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri.....	40
Tablo 12. 256 infertil kadındaki FSH, LH, prolaktinin eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları.....	41
Tablo 13. Çalışmadaki olguların serbest testosteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	42
Tablo 14: Çalışmadaki olguların serum 17-OH progesteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri.....	43
Tablo 15: Çalışmadaki olguların DHEA-S minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri	44

Tablo 16. 256 infertil kadındaki serbest testosteron, 17-OH progesteron ve DHEA-S eşik değeri altı-üstü ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları.....	45
Tablo 17. 190 infertil kadındaki Anti-Tiroglobulin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	46
Tablo 18. 190 infertil kadındaki Anti-Tiroglobulin serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı	47
Tablo 19. 195 infertil kadındaki Anti Tiroid Peroksidaz serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	48
Tablo 20. 195 infertil kadındaki Anti Tiroid Peroksidaz serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı	49
Tablo 21. 256 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	50
Tablo 22. 256 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	51
Tablo 23. 256 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	52
Tablo 24. 256 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	53
Tablo 25. 256 infertil kadındaki serum TSH değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	54
Tablo 26. 256 infertil kadındaki TSH serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	55
Tablo 27. 256 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	56
Tablo 28. 256 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	57
Tablo 29. 256 infertil kadındaki LH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	58
Tablo 30. 256 infertil kadındaki LH serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	59

Tablo 31. 256 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	60
Tablo 32. 256 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	61
Tablo 33. 256 infertil kadındaki serbest testosteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	62
Tablo 34. 256 infertil kadındaki serum serbest testosteron değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı	63
Tablo 35. 256 infertil kadındaki 17-OH progesteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	64
Tablo 36. 256 infertil kadındaki 17-OH progesteron serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı	65
Tablo 37. 256 infertil kadındaki DHEA-S serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	66
Tablo 38. 256 infertil kadındaki serum DHEA-S değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı.....	67
Tablo 39. Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile yaş grupları ve hormonal seviyelerdeki değişimin karşılaştırılması	68
Tablo 40. Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile gebelik grupları ve hormonal seviyelerdeki değişimin karşılaştırılması	68
Tablo 41. Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	69
Tablo 42. Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	70
Tablo 43. Hormonların serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin gebelik gruplarına göre karşılaştırılması...	71
Tablo 44. Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin gebelik gruplarına göre karşılaştırılması	72
Tablo 45. Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon.....	75

1. GİRİŞ

İnfertilite; 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebe kalınamaması şeklinde tanımlanmaktadır. Günümüzde infertilite, çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkilemektedir. Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmaması; sekonder infertilite ise daha önceden bir gebelik öyküsü (pozitif gebelik testi, histolojik veya ultrasonografik olarak doğrulanmış gebelik) olması şeklinde tanımlanır (1).

Fekundabilite, normal bir menstrual siklusta gebelik olma ihtimalidir. Çiftlerde gebeliğin oluşmadığı siklus sayısı ne kadar artarsa fekundabilite oranı da ters orantılı olarak azalmaktadır. Yapılan çalışmalar, normal çiftlerin büyük bir kısmının (%80-90) ilk bir yıl içerisinde gebelik elde edilebildiğini gösterse de, fekundabilitenin kadının ilerleyen yaşı ve korunmasız ilişki süresinin uzunluğu ile giderek azaldığını kanıtlamıştır (3,4,5,6).

İnfertil çiftlerde üç temel problem öncelikle düşünülmelidir. Bunlar; erkek faktörü, ovulasyon bozukluğu veya tuboperitoneal hastalıktır. İnfertiliteye neden olan bu faktörler incelendiğinde primer veya sekonder olduğuna bakılmaksızın insidansın son 25 yılda çok fazla değişmediği göze çarpar. Yaklaşık %30-35 sadece erkek faktöre bağlı ve yaklaşık %10-15 açıklanamayan infertilite dışında (hem erkek hem kadına bağlı faktörlerin birlikte olduğu durumlar) kadına bağlı infertilite etkenleri şunlardır: (2)

- Ovulatuvar disfonksiyon (%25)
- Endometriozis (%15)
- Pelvik adezyonlar (%12)

- Tubal blokaj (%11), diğ er tubal anomaliler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7)

Bazı g r   lere göre infertilite etkenlerinin prevalansı ya a göre değişiklik göstermektedir. Ovulatu ar disfonksiyona yol açan nedenler içinde çeşitli endokrinolojik sorunlara sıklıkla rastlanmaktadır.

Hipotalamus-Pitüiter-Over (HPO) aksının doğru i leyi i, hem ovulasyon hem de uterusun büyüme ve farklılaşması açısından son derece önemlidir. Ayrıca tiroid ve böbrek üstü bezleri gibi diğ er endokrin organların düzgün çalışması da fertilit yi önemli derecede etkileyen faktörlerdendir. Dolayısıyla HPO aksındaki ve diğ er endokrin organların fonksiyonlarındaki bozukluklar, bazı jinekolojik problemlere ve infertiliteye yol açabilir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız polikliniğimize başvuran infertil kadınlardaki endokrin problemlerin sıklığını belirlemek ve bu durumun tanı ve tedavi sürecine olan etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite sık görülen; önemli psikolojik, demografik ve ekonomik etkileri olan bir durumdur. Son 15 yılda infertilite prevalansı sabit kalmasına rağmen infertilite tedavisi oldukça ilerleme göstermiştir. Tedavinin başarı olasılığını arttıran yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi, medya tarafından bilgilendirilen ve yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurusundaki artış ile yakından ilgilidir (7).

İnfertilite özel bir medikal durumdur, çünkü tek kişi yerine bir çifti ilgilendirir ve bir çiftin sorunlarının araştırılması gerekmektedir. Tanımlayacak olursak; 35 yaş ve altındaki kadınlar için düzenli (haftada iki kez, kontrasepsiyon kullanımı olmadan) cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebelik oluşmaması halidir. Bu süre 35 yaş üstü kadınlar için 6 ay kabul edilebilir (1).

İnfertilite nedenleri araştırılırken azoospermi, bilateral tubal obstrüksiyon gibi kolayca saptanan patolojiler dışında, çoğu çiftte etyolojinin çok da açık olmadığı görülmektedir. Sperm sayısı düşük olabilir; ancak sperm tamamen yok değildir. Bazı siklularda ovulasyonla seyreden oligoovulasyon olabilir ya da kadında parsiyel tubal obstrüksiyon vardır. Bu gibi durumlarda hangi nedene yönelik tedavi uygulanacağı ya da önceliğin hangi infertilite etkenine verileceği gibi problemlerle karşılaşılmaktadır. Malesef bu tip sorunları çözmek için kullanılan testlerin prediktif değerleri konusunda hala elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. İnfertilite bir çifti ilgilendirdiğinden, bireylerden birinde apaçık ortada olan bir infertilite etkeni dışında (azoospermi, bilateral tubal obstrüksiyon

vb.) tespit edilen anormal bir bulgu, infertilitenin kesin nedeni olarak kabul edilemez.

İnfertilitenin tanısı, değerlendirilmesi ve tedavi süreci düşünüldüğünde birçok çift açısından oldukça streslidir. Çiftin infertilite durumuna etki eden birçok faktör olabileceği unutulmamalı; dikkatli bir şekilde fizik muayene yapılmalı, öykü alınmalı ve iyi bir anamnez oluşturulmalıdır. Partnerlerin değerlendirilmesi eş zamanlı yapılmalıdır (8).

Aşağıdaki testler infertil çiftlerin değerlendirilmesinde kardinal tetkikler arasındadır:

- Erkek faktör değerlendirilmesi için, semen analizi
- Ovulatuvar fonksiyon değerlendirilmesinde, menstrual öykü ve midluteal progesteron seviyeleri
- Tubal açıklık ve uterin kavite değerlendirilmesinde, histerosalpingografi

Ayrıca seçilmiş çiftlerde aşağıdaki tetkiklerin de yararlı olduğu bildirilmiştir:

- Ovaryen rezerv değerlendirilmesinde, 3.gün serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyeleri
- Uterin myom ve overyen kist değerlendirilmesi için pelvik ultrasonografi
- Endometriozis ve diğer pelvik patolojiler için laparoskopik değerlendirme

- Ovaryen rezervin kısıtlı olduğu düşünölen kadınlarda, klomifen challenge test, ultrasonografide erken foliköler faz antral foliköl sayısı, 3.gün serum inhibin-B seviyesi veya anti müllerian hormon (AMH) ölçümü
- Tiroid fonksiyon testleri, serum prolaktin seviyesi

Düzensiz ve ayda bir gerçekleşmeyen ovulasyon (oligoovulasyon) veya gerçekleşmeyen ovulasyon (anovulasyon) infertilite ile sonuçlanır; çünkü fertilizasyon için her ay bir oositin hazır olmadığı anlamına gelir. Aylık düzenli menstruasyon ve molimina (göğüs hassasiyeti,kusma) öyküsü olan kadınlar büyük olasılıkla ovulatuardır. Eğer menstruasyon ve molimina öyküsü düzensiz veya yoksa, bu durum gebelik ya da oligo/anovulasyonla karakterize olabilir. Bu duruma neden olabilecek nedenler sırasıyla :

Primer Hipotalamik-Hipofizer disfonksiyonla seyredenler:

- Kallman Sendromu
- İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm
- Hipotalamik ve hipofizer tümör, travma ve radyasyon öyküsü
- Sheehan Sendromu
- Empty Sella
- Lenfositik hipofizit
- Stres
- Yeme bozuklukları
- Yoğun egzersiz

Medikasyonlar:

- Progestinler
- Antidepresanlar
- Kortikosteroidler
- Kemoterapotikler

Diğer bozukluklar:

- Polikistik over sendromu
- Hipertirodizm veya hipotiroidizm
- Hormon üreten tümörler (adrenal,ovaryen)
- Kronik karaciğer hastalıkları ve renal hastalıklar
- Cushing hastalığı/sendromu
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Prematur ovaryen yetmezlik
- Ovaryen disgenezi
- Androjen insensitivite sendromu

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) anovulasyonu 3 ana gruba ayırmış olup; hiperprolaktinemiye ise ek bir etyoloji olarak tanımlamaktadır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Anovulasyon Sınıflaması

WHO Anovulasyon Sınıflaması	Sıklık
Grup I- Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (Hipotalamik amenore)	%5-10
Grup II- Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon (PKOS ve benzeri)	%70-85
Grup III- Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon (POY)	%10-30
Hiperprolaktinematik anovulasyon	%5-10

Overler diğer endokrin organlarla sürekli etkileşim halindedir ve değişik seviyelerde oluşan bu etkinin ne şekilde infertiliteye yol açtığını bulmak, ilgili hekim için zor bir süreç olabilir. Kadın infertilitesinin hipotalamik nedenli olduğundan şüphelenildiğinde, bu durumu gonadotropin ölçümü ile araştırmak gerekir (10,11). Hipogonadotropik hipogonadizm psikolojik, fonksiyonel veya organik sebeplere bağlı gelişebilir.

Tiroid hormon düzensizlikleri (hipo-hipertiroidizm) overlere direkt etki ederek fonksiyonlarını bozabilir. Tiroid otoimmünitesi de bu durumu hazırlayıcı faktörlerden biridir. Ayrıca tiroid hormonları, seks hormon bağlayıcı globulin miktarını değiştirerek serbest seks steroidlerinin düzeyine de etki eder.

Polikistik over sendromu ve prematür ovaryen yetmezlik gibi kompleks hastalıklar için hala tartışmalar yaşanmakta ve yeni tedaviler geliştirilmektedir.

Ayrıca erken teşhis ve doğru tedavi edilen adrenal hormon bozukluğuna sahip infertil hastalarda, fertilité oranları oldukça yüksek seyretmekte ve iyi sonuçlar alınmaktadır.

2.1. Kadın İnfertilitesinin Hipotalamik Nedenleri

Gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) epizodik pulsatil salınımının, normal paterninin değışmesi, anovulasyon ve hipotalamik amenore ile sonuçlanır. Nedenleri; fonksiyonel hipotalamik amenore (aşırı egzersiz, beslenme bozukluğu ve psikolojik stres), fizyolojik hipotalamik amenore (postpartum dönem ve emzirme dönemi), farmakolojik amenore (opiatlar) ve psikiyatrik bozukluklarla seyreden amenore (anoreksia nervosa, bulimia) olarak sayılabilir. Özetle, hipotalamo-hipofizer aksın organik ve fonksiyonel defektleri, konjenital GnRH defekti (Kallman Sendromu) de dahil olmak üzere hipotalamik amenoreye yol açabilir.

Fonksiyonel hipotalamik amenoreyi tanımlamamız gerekirse; hipotalamo-hipofizer aksta herhangi bir anatomik ve organik bozukluk olmayan kadında, gonadotropin fonksiyon bozukluğuna bağılı olarak 6 aydan uzun sürecek şekilde menstrual kanamanın gerçekleşmemesidir. Fonksiyonel hipotalamik amenoreye bir bakıma ekartasyon tanısı denebilir. Bu durum için 3 ana sebep öne sürülmüştür; stres, kilo kaybı ve egzersiz. Vücut ağırlığının normalden az olması tanı için bir ön koşul değildir. Günlük kalori dengesinde açık, kilo kaybı ve egzersizle indüklenen hipotalamik amenore formları için tetikleyici kritik faktördür.

Leptinin hipotalamik amenorede rol oynadığı bilinmektedir. Hipotalamik amenorenin patogenezi net anlaşılamamış olsa da leptinin hipotalamik fonksiyonu düzenleyici etkisinin olduğu ve GnRH'nin epizodik normal pulsasyonunun oluşumuna (düzenli ovulasyonun gerçekleşmesine) katkı yaptığı düşünülmektedir.

Genlerdeki nadir varyantların idiyopatik hipogonadotropik amenorede rol oynadıkları (FGFR1, PROKR2, GNRHR ve KAL1) bilinmektedir. Bu mutasyonların kadınlarda GnRH sekresyonuna değişik derecelerde etki ettiği öne sürülebilir. Bazı yayınlarda bu genetik mutasyonların aynı zamanda yeme bozuklukları genleri ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Kilo alma, egzersiz azaltılması ve gerekli psikiyatrik konsültasyonlar fonksiyonel hipotalamik nedenli infertilite ve amenorenin tedavisinde genelde etkili olurlar (9,10).

Çok seyrek görülmesine rağmen hipotalamusu infiltre eden hastalıklar veya kitle lezyonları da azalmış GnRH sekresyonu ve amenoreye yol açabilir. İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi ve primer amenore gibi bulgularla fonksiyonel hipotalamik amenoreden ayrılır.

GnRH azalışına ve amonereye neden olabilen hipotalamik lezyonlar:

Anormal kist gelişimi

Kraniofaringioma

Germinom

Hamartom

Santral sinir sisteminin primer tümörleri ve sistemik hastalıkları

Perisellar menengiom

Optik gliom

Ependimom

Hodgkin, Non-Hodgkin Lenfoma, lösemik infiltrasyon

Eozinofilik Granülom, Dev Hücreli Granülom

Wegener Granülomatozu

Histiositoz

Tüberküloz, sifiliz

Nörosarkoidoz

2.2. Fonksiyonel Hipofizer Adenomlar ve Kadın İnfertilitesi

2.2.1. Prolaktinoma

Prolaktinomalar en sık görülen hipofiz tümörlerinden biridir. Prolaktin salgılayan adenoma bağlı hiperprolaktinemi sık görülen bir durum olmasına karşın patolojik hiperprolaktinemi için tek neden değildir. Prolaktin serum konsantrasyonu gebelik, laktasyon ve stres durumlarında fizyolojik olarak artar. Hipofiz basısı, Dopamin 2 antagonistleri, hipotiroidizm ve renal bozukluklar da prolaktin seviyesinin patolojik artmasına neden olan diğer durumlardır (11).

Hiperprolaktinemi belirtileri kişiden kişiye farklılık gösterir. Genelde menstrual anormallikler, galaktore veya infertilite görülebilir. Buna ek olarak kadınların çoğunda libido azalması ve östrojen eksikliğine bağlı disparoni meydana gelebilir. Hiperprolaktinemili kadınlara pulsatil GnRH verildiğinde,

ovulatuvar siklusların düzeldiği gösterilmiştir. Bu durum hiperprolaktinemili kadınlarda GnRH sekresyonundaki anormallikleri kanıtlar niteliktedir (12).

Menstrual siklusları düzenli olan hiperprolaktinemili kadınlarda, kısa luteal faz infertiliteye yol açabilir. Ayrıca makroadenomlar bası sebebiyle de gonadotropin yetersizliğine yol açabilirler. Hastanın iyi bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmesini takiben serum prolaktin seviyesinin 2 ya da 3 kez 20ng/mL (30 ng/ml) üzerinde ölçülmesi tanıyı koymak için yeterlidir.

2.2.1.1. Tedavi

Tedavinin asıl amacı prolaktin seviyesini normale getirmek, tümör boyutunu küçültmek, menstrual siklusları düzenlemek ve fertilitiyi sağlamaktır.

Dopamin agonistleri ilk seçenek ilaçlardır. Cerrahi ve radyoterapi, medikal tedaviye dirençli ve makroadenomu olan hastalarda yapılabilir. Dopamin agonistleri, prolaktin sekrete eden hücrelerdeki spesifik dopamin reseptörlerine bağlanarak prolaktin sentezinde azalmaya ve adenomun boyutunda küçülmeye yol açar. Dopamin agonistleri hastaların %90'a yakınında etkilidir.

Kabergolin, bromokriptine oranla daha etkilidir ve daha kolay tolere edilir. Hiperprolaktinematik amoneresi olan 459 kadın üzerinde yapılan araştırmada; (13) hastalar kabergolin (0.5-1.0 mg haftada iki kez) veya bromokriptin (2.5-5.0 mg haftada iki kez) ile tedavi edilmiş ve karşılaştırılmıştır. Stabil normo-prolaktinemi kabergolinle tedavi edilen 223 kadının 186'sında (%83); bromokriptinle tedavi edilen 236 kadının 138'inde (%59, $p<0.001$) elde edilmiştir. Kabergolinle tedavi edilenlerin %72'si ve bromokriptinle tedavi edilenlerin %52'si ovulatuvar

sikluslara sahip olup gebe kalmıştır ($p<0.001$). Amenore kabergolinle tedavi edilenlerin %7'sinde, bromokriptinle tedavi edilenlerin %16'sında persiste etmiş ve yan etkiler kabergolinle tedavi edilenlerde daha az gelişmiştir. Kabergolin ile ilgili yapılan çalışmalar güven vericidir; ancak gebelik elde edildikten sonra kabergolin kesilmelidir (13).

2.3. Cushing Sendromu

Menstrual düzensizlik ve fertilite problemleri cushing sendromlu kadınlarda sık görülen problemlerdendir. Birçok açıklama yapılsa da, kronik anovulasyon için altta yatan mekanizmalarda hala belirsizlik mevcuttur. Aşırı üretilen adrenal androjenin, obezite sonucu artmış yağ dokuda östrojene dönüşümünün artmasının ve hipotaloma-hipofizer “feedback” mekanizmasının bozulmasının, cushing sendromundaki anovulasyonun nedenleri olduğu düşünülmektedir (14).

Cushing sendromunun birçok klinik özelliğinin polikistik over sendromu ile benzerlik taşıdığı (amenore, hirsutizm ve infertilite) söylenebilir. Hiperkortizolemi gonadotropin salınımını engelleyerek menstrual bozukluğa yol açabilir. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) yüksek seviyeleri de GnRH ve lüteinizan hormon (LH) salınımlarını etkileyerek kronik hipotalamik anovulasyona neden olabilir.

ACTH bağımlı cushing sendromu olan 45 kadının değerlendirildiği bir çalışmada %80'inin menstrual düzensizliğe sahip olduğu görülmüştür. En düşük E2 seviyesinin en yüksek kortizol seviyesine sahip olan hastalarda olduğu ve

yapılan analizlerde bariz şekilde serum kortizolünün E2 seviyeleriyle (androjen seviyesiyle değil) ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (15).

Ayrıca cushing sendromunda, ovaryen kortikal stromal hiperplazi görülmesi, luteinizasyonun gerçekleşmemesi, over boyutunda azalma ve primordial folikül sayısında düşme olması da gonadotropin stimülasyonunun gerçekleşmediğinin göstergesidir (16). Yapılan bir çalışmada düşük E2 seviyeleriyle uygunsuz olarak düşük gonadotropin seviyelerinin olduğu görülmüş; buna yönelik olarak kronik hiperkortizoleminin hem gonadotropinlerin gonadlara etkisini, hem de hipotalamustan GnRH sekresyonunu bloke ederek, düşük E2 seviyeleri oluşmasına yol açtığı öne sürülmüştür. Orta seviye serum kortizol yüksekliğinde gonadotropin stimülasyonunun devam ettiği belirlenmesine rağmen, yüksek kortizol seviyeli kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizm görülmesi bu mekanizmaları destekler niteliktedir (17).

2.4. Tiroid Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi

Literatürdeki birçok çalışma değerlendirilirken infertilite söz konusu olduğunda tiroid otoimmünitesi (TOİ) prevalansının, endometriozis, PCOS ve prematür ovaryen yetmezlik (POY) prevalansına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gebelik gerçekleştiğinde bile, TOİ'li hastaların ilk trimester düşüklere açısından TOİ'li olmayan kadınlara göre daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir (18,19).

2.4.1. Hipertiroidizm ve Üreme

Hipertirodizi olan kadınlarda, ötiroid olanlara göre serum seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve E2 seviyeleri daha yüksektir. Yüksek E2 seviyesinin nedeni yüksek androjen seviyesine ve artmış periferik dönüşüme bağlı olabilir. Graves hastalığı olan kadınlarda LH sekresyonunun ötiroid kadınlara oranla daha yüksek olduğu ve bu durumun anti-tiroid ilaç kullanımından sonra düzeldiği tespit edilmiştir. Bu artışın nedeni tam anlaşılamasa da yapılan iki çalışmada hipertiroidili hastalarda GnRH'a karşı artmış bir FSH/LH sekresyonu görülmüş ve prolaktinde belirgin bir artış saptanmamıştır (20).

Yeni çalışmalarda eskisine göre menstrual düzensizlik prevalansının düşük bulunması, hipertiroidili hastaların daha erken tanı ve tedavi imkanına kavuşması ile açıklanabilir.

Krassas ve ark. tirotoksik hastaların %21.5'inde, ötiroid hastaların da %8.4'ünde menstrual düzensizlik tespit etmiştir (21). Eski çalışmalarda hipertiroidili hastalarda menstrual düzensizlik oranının %50'ye ulaştığı gösterilmiştir (22,23,24).

Yapılan başka bir çalışmada tirotoksik kadınların endometrial biyopsi sonucuna göre ovulatuvar olduklarının tespit edilmesine rağmen tirotoksikozun azalmış fertilite ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (25).

Hipertiroidili kadınlarda infertilite prevalansı değerlendirildiğinde Joshi ve ark. tarafından yapılan çalışmada %5.8 primer ve sekonder infertilite prevalansı gözlenmiştir (24).

I-131, hipertiroidi ve diferansiye tiroid kanserinin tedavisi için sıkça kullanılmaktadır. Hipertirodizmde ortalama doz 10 mCi (370MBq) dir. I-131 kullanımının gonadlar üzerinde belirgin bir yan etkisi olmadığı gibi, hipotiroidizm gelişmediğinden emin olmak için I-131 uygulamasını takiben 6 ay süre ile konsepsiyondan kaçınılması önerilmektedir. Böylece daha iyi gebelik sonuçları elde edilebilir (21,22).

2.4.2. Hipotirodizm ve Üreme

Hipotirodili kadınlarda androstenedion ve östronun azalmış klerensi ve artmış periferik aromatisasyon mevcuttur. SHBG azalması sonucunda, total testosteron ve E2'nin serbest fraksiyonları artar. Ötiroidizm oluşursa seviyeler tekrar normale gelir. Bazı hipotirodili kadınlarda LH/FSH serum seviyeleri normal olmasına rağmen, GnRH uyarısına karşı gecikmiş LH cevabı alındığı görülmektedir. Ayrıca hipotirodiye bağlı tirotropin salıcı hormon (TRH) seviyesinin yüksekliği de serum prolaktin seviyesinin yükselmesine neden olur (20).

Reproduktif çağıdaki kadınlarda hipotiroidizm, anovulasyona sekonder östrojen kırılma kanamalarına yol açarak, siklus süresi ve menstrual kanama miktarının değişimine neden olabilir. Hipotiroidizmde oluşan hemostaz faktörlerindeki defektler (Faktör 7, 8, 9 ve 11 in düşük seviyeleri) polimenore ve menorajiye yol açabilir (26). Bazı çalışma gruplarının yaptığı araştırmalarda, 31 hipotirodili kadında anormal uterin kanama prevalansının %25-60 arasında değiştiği ve kontrol grubunda %10 olan orana göre anlamlı yüksek olduğu

saptanmıştır (22, 24, 27). Yeni yapılan çalışmalardaki düşük menstrual bozukluk oranlarının erken tanı ve tedavinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Günümüzde hipotiroidili kadınlarda görülen en sık bozukluk oligomenoredir ve menstrual bozukluklar ile hipotiroidinin derecesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Subklinik hipotiroidizm (SKH) ve infertilite arasında ilişkinin değerlendirildiği, kontrol grubu olmayan ve retrospektif bir çok çalışma bulunmaktadır. Bohnet ve ark. 1981’de yaşları 25-34 aralığındaki 185 infertil kadında TRH ölçümü yapmış. TRH’ye aşırı TSH cevabı (>20 mIU/L) olan infertil kadınlarda SKH olduğu düşünülmüştür. SKH tanısı konan 20 kadının (%11) 50 μ g/gün levotiroksin (L-T4) ile tedavi edilmesi sonucunda, 11 kadının mid-luteal progesteron seviyelerinin normale döndüğü ve 2’sinin de gebe kaldığı görülmüştür (28).

Gerhard ve ark. erken foliküler faz bazal TSH, LH ve testosteron konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır. TRH uyarısı sonucu, normal TSH cevabı olan kadınlara kıyasla, aşırı TSH cevabı olan kadınlarda daha düşük gebelik oranları olduğu tespit edilmiştir (29).

Hipotiroidi ve infertilite ilişkisini daha açık bir şekilde değerlendirmek için hipotiroidili kadınlarda infertilite insidansını inceleyen kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

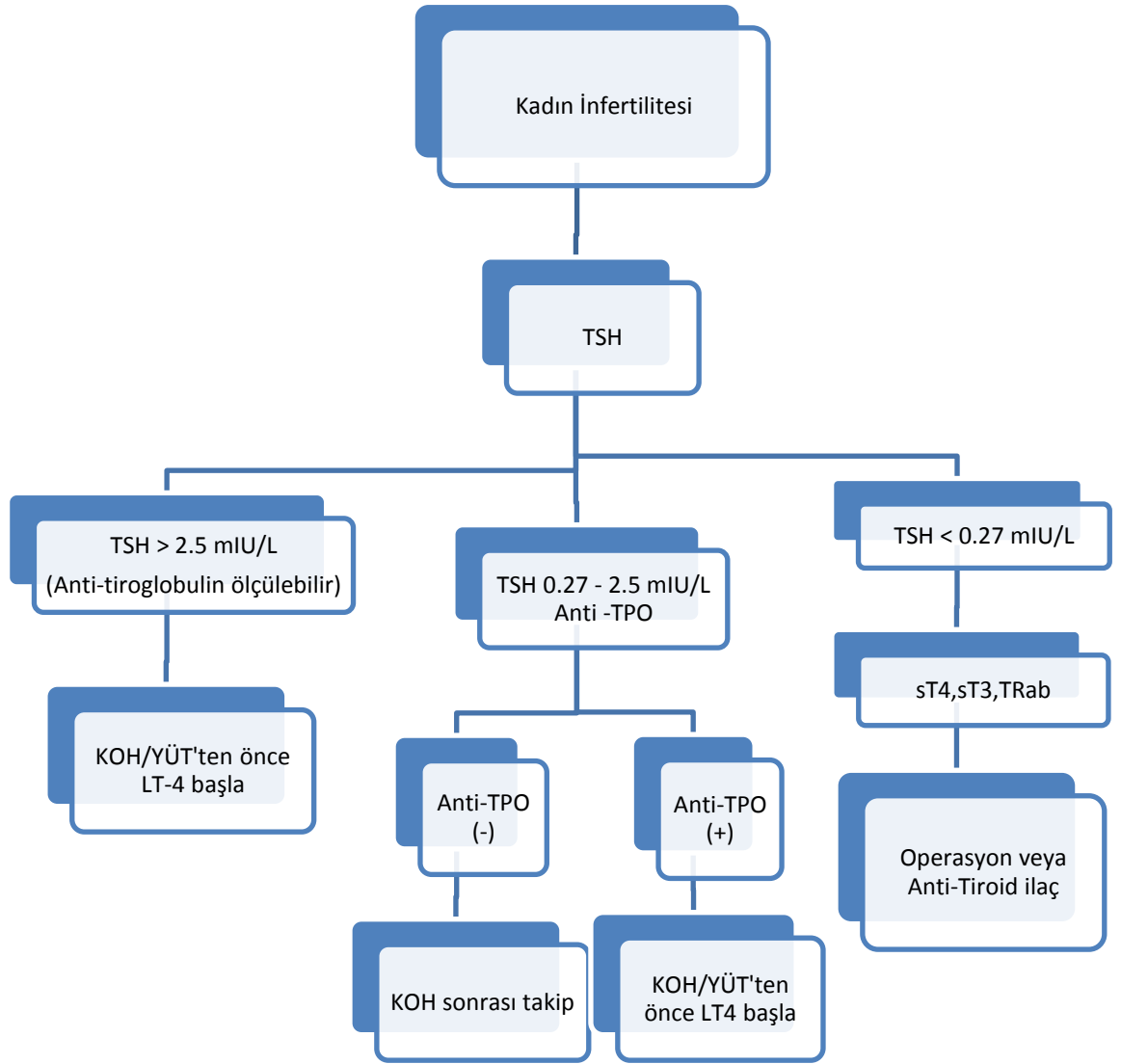
Joshi ve arkadaşları hipotiroidili kadınlarda %6.2 oranında sekonder ve primer infertilite oranı saptamış; ancak bu çalışmada toplam hasta sayısı az, tiroid oto-antikorlarının durumu belirsiz ve kontrol grubu iyi tanımlanmamıştır (24).

Aşkar tiroid hastalığı olan kadınlar infertilite polikliniklerine yönlendirilmeden önce tanı aldıklarından, hipotiroidili kadınlardaki tahmin edilen infertilite prevalansında yanılığ olmaktadır. Periferik östrojen metabolizmasındaki değişiklikler, hiperprolaktinemi, hemostaz defektleri, anormal LH pulsatil salınımına yol açan GnRH sekresyon bozuklukları, hipotiroidili kadınlarda yüksek infertilite sıklığının ana nedenleridir (20). Ayrıca LH-FSH ve sT4 maksimum fertilizasyon sağlanması ve blastokist gelişimi açısından gerekli hormonlardır.

Cramer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum TSH seviyesi, in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan kadınlarda fertilizasyon başarısızlığını gösteren önemli bir prediktör olarak bulunmuştur (30). Bu çalışmalar sonucu oluşan bilgiler, tiroid hormonlarının oosit fizyolojisindeki rolünün ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. LT-4 ile tedavi sonucunda prolaktin seviyelerinin normale döndüğü, GnRH salgısına normal LH cevabı alındığı ve bunlar sonucunda menstrual bozuklukların ortadan kalktığı, YÜT ihtiyacı olmadan spontan fertilitte ihtimalinin arttığı görülmüştür (18).

Özetle tiroid disfonksiyonlarının, normal üreme sağlığı açısından birtakım hormonal değişiklikler ile birlikte diğer mekanizmaları etkileyerek (ör: koagülasyon faktörleri) menstrual bozukluklara yol açtığı söylenebilir.

Yandaki tabloda tiroid bozukluklarına klinik yaklaşımın nasıl olması gerektiği ile ilgili bir algoritma bulunmaktadır:



Tablo 2. İnfertil kadınlarda tiroid bozukluklarına yaklaşım (31)

KOH: Kontrollü Ovaryen Stimülasyon
YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri
TRab: TSH reseptör antikoru

2.5. Adrenal Disfonksiyon ve Kadın İnfertilitesi

2.5.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal kaynaklı steroid hormonların bozulmuş biyosentezi ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Steroid sentezi sırasında 21-Hidroksilaz (21-OH) enzimi, 17α -OH progesteronu 11-deoksikortizole (kortizol prekürsörü) çevirir. KAH olgularının %90'ını oluşturan 21-OH defekti; klasik KAH (tuz kaybettiren form), basit virilizan form ve non-klasik (geç başlangıçlı) olmak üzere üçe ayrılır (32). 21-OH defektine bağlı KAH ambigius genitalenin ve yenidoğan ölümlerinin en sık endokrin nedenlerinden biridir. Klasik formun dünya çapında insidansı 1/15000 dir ve bu formda amenore çok daha sık görülmektedir (33). Non-klasik formun prevalansı etnik-spesifiktir. Beyazlardaki prevalans %0.1 ile %1 arasında değişse de özellikle Akdeniz toplumları, İspanyol ırkı ve Batı Avrupa Yahudilerinde daha yüksek prevalans değerleri görülmektedir (34). Non-klasik (geç başlangıçlı) formda kadınların dış genitaleri normal görünümündedir; daha sonra bu olgular erken adolesan dönemde puberte prekoks veya genç yetişkinlikte (PCOS kliniğine benzer) hirsütizm, oligomenore, akne şikayetleriyle başvururlar.

Klasik KAH'lı kadınlarda, artmış androjen ve progesteron üretimi ile oluşan kronik anovulasyon ve bozulmuş gonadotropin sekresyon paterni nedeniyle fertilité, normal kadınlara oranla daha düşüktür (35,36,37). Bunun yanında genital anomalilere bağlı psikoseksüel gelişimde bozukluk gelişmesi ve azalmış seksüel aktivite gibi faktörler de fertilité düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir

(38). Klasik ve basit virilizan formda, yenidoğandaki 17-OHP değeri 3500 ng/dl üzerindedir; normal yenidoğanlarda ise 17-OHP seviyesi 100 ng/dl düzeyindedir (39,40,41).

Günümüzde KAH'lı kadınlarda infertilite tedavisinde başlangıç olarak kortikosteroid tercih edilmektedir. Deksametazon 0.25 mg-0.75 mg yatmadan önce verilir. Tek başına kortikosteroid tedavisi yetersiz olursa, ovulasyon indüksiyonu yöntemleri ve YÜT tercih edilebilir. KAH'lı kadınlarda tedavi sonucu gebelik oranı klasik formda %54, non-klasik formda %67 dir. Yanlış tedavi sonucu glukokortikoidin fazla verilmesi de KAH'lı kadınların bazılarında fertilitiyi azaltan bir diğer faktör olarak göze çarpmaktadır (42).

Yakın zamanlı bir çalışmada KAH'lı hastaların aynı zamanda yüksek oranda obezite, insülin rezistansı, osteoporoz gibi medikal sorunları olduğu gösterilmiştir (42).

Birçok glukokortikoid preparatıyla yapılan kombine terapiler ve sirkadiyen glukokortikoid uygulanması fertilitiyi düzeltici etki yapabilir. Uygun tedavi edilen ve tedaviye uyumsuzluk göstermeyen KAH'lı kadınlarda iyi fertilitate sonuçları elde edilmektedir.

2.5.2. Addison Hastalığı

Addison hastalığında glukokortikoid ve mineralokortikoid üretiminin eksikliği ciddi mortal sonuçlara yol açmaktadır. Doğru tanı konup tedavi edilen Addison'lu kadınlarda gebelik prognozu iyi seyretmektedir (43).

Toplum bazlı yapılan bir kohort çalışmasında 1188 Addison'lu kadında paritede azalma, artmış sezaryen oranı ve preterm eylem riski olduğu görülmüştür (44). 269 Addisonlu kadında yapılan bir diğer çalışmada kontrol grubuna göre fertilitenin azaldığı tespit edilmiştir (45,46).

Düşük androjen seviyesinin libido ve seksüel aktivite üstünde etkisinin olabileceği öne sürülmüştür; ancak aynı çalışmada Addison'lu kadınlar düşük androjen seviyelerine rağmen seksüel aktivitede azalma tarif etmemiştir. Kronik hastalığı olan bazı kadınlarda önceki komplikasyonlardan çekindiği için gebe kalma korkusu görülmektedir. Başka bir açıklama da birlikte seyreden diğer otoimmün bozuklukların var olabileceğidir. Azalmış fertilite prematür ovaryen yetmezlik (POY) ile ilişkili olarak Addison'lu kadınların %7'sinde görülür (45,46). Addisonlu kadınlardaki infertilite prevalansının değerlendirilmesinde yapılması gereken daha birçok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6. Ovaryen Fonksiyon Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi

2.6.1 Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) birçok klinik özelliği içinde barındıran komplike bir hastalıktır. İlginç olarak, erkeklerde buna benzer klinik ve morfolojik özellikler gösteren bir durum tanımlanmamıştır. PKOS'un tanı kriterleri değişkenlik gösterse de "Rotterdam kriterleri" genelde en sık kullanılan tanı kriterleridir (47). PKOS belirtilen üç kriterden en az ikisinin olması halinde tanı alır: oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm

bulguları ve ultrasonda polikistik overlerin varlığı. Polikistik overlerin tanımı da 10 mm ve üstü, 12 veya daha fazla subkapsüler ovaryen folikül olmasıdır (48). Rotterdam kriterlerinin kullanılması sonucunda yapılan toplum bazlı çalışmalar sonucunda PKOS prevalansı %18 gibi değerlere ulaşmaktadır (49,50).

PKOS etyolojisi hakkında halen birçok tartışma yaşansa da genel olarak 3 ana mekanizma üstünde durulmaktadır. Güçlü ailesel bir ilişki olduğundan altta yatan herediter faktörlerin büyük rol oynadığı kabul edilmektedir. İkinci olarak, sitokrom p450 yolundaki defektler nedeniyle steroidogenez seviyesinde ovaryen disfonksiyon olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bazı PKOS'lu kadınlarda, P450c17'nin serin fosforilasyonu sonucu intrinsik olarak aktivitesi artan 3 β -OH Dehidrogenaz ve 17,20 liazın, ovaryen lokal androjen artışında kilit rol oynadığı öne sürülmektedir (51-53). Son olarak, hiperinsülinemisinin SHBG üretimini azaltarak ve LH ile sinerjistik etkileşime girerek hiperandrojenizmi tetiklemesi sonucunda, dominant folikül seçilimi engellenerek anovulasyona yol açtığı ortaya çıkmıştır (54). İnsülin kaynaklı glukoz kullanımının azalması veya insülin rezistansı PCOS'lu kadınlarda sık görülen bir bulgudur. PKOS'lu kadınlar vücut kitle indeksi (VKİ) ayarlanmasına rağmen 2-4 kat daha fazla diyabet gelişme riskine sahiptirler. Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemisi ve polikistik overleri olan yani 'Rotterdam Kriterlerine' göre PKOS'lu olan kadınlarda bile düzenli menstrual sikluslar görülebilir (55) ve PKOS'lu kadınların %60'ı fertildir (56). PKOS'lu kadınlarda, oligo-anovulasyon ile oluşan fertilite problemleri dışında, gebelikte preterm eylem, preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi komplikasyonların

gelişme ihtimali de yüksektir (57). PKOS nedeniyle oluşan infertilitenin birinci tercih tedavi şekli kilo azaltılmasına yönelik tedavilerdir.

PKOS'un obeziteden bağımsız olarak infertilite ile ilişkili olması ve PKOS'lu infertil hastaların %90'a yakınının kilolu olması nedeniyle egzersiz ve diyet programlarına uyulmasının dramatik önemi vardır. PCOS'lu kadınlarda %5-10'luk kilo kaybı bile düzenli menstrual siklusların oluşumunu sağlayabilir (58). PKOS'lu kadınlarda klasik infertilite tedavisi olarak klomifen ile (istenirse metformin ile kombine kullanılarak) ovulasyon indüksiyonu yapılabilir.

Şu ana dek yapılmış en kapsamlı çalışmada, 626 infertil PKOS hastasına rastgele olarak 6 ay boyunca klomifen-plasebo, metformin-plasebo, klomifen-metformin verilmiş ve canlı doğum sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar metforminin plasebo ile birlikte veya kombine kullanımı sonucunda canlı doğum oranını artırdığına ilişkin hipotezi desteklememiştir (59).

Başka bir çok merkezli plasebo-kontrollü çalışmada, ovulasyon baz alınarak sonuçlar değerlendirildiğinde metforminin klomifen sitratla kombine kullanımının ovulasyon oranlarını arttırmadığı saptanmış (%64 ve %72-plasebo grubu); ayrıca metformin grubundaki çoğu kadın yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarıda bırakmıştır (60).

Klomifen, metformin ile birlikte ya da tek başına, ovulasyon indüksiyonunda ya da gebelik elde edilmesinde maksimum 6 aylık (anti-östrojenik yan etkilerin fertilitiyi etkilemeye başladığı zaman) bir periyoddan sonra başarısız olursa, foliküllerin yakın ultrasonografik monitorizasyon ile gonadotropin stimülasyonu veya ovaryen drilling kullanılabilir. Ovaryen

drillingde aşırı ovaryen androjen üretiminden sorumlu teka hücrelerinin tahrip edilmesi amaçlanır. PKOS hastalarında drilling sonrası 6-12 ay içinde oluşan gebelik oranları 3-6 siklus düşük-doz gonadotropin ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonrası gebelik oranları ile benzerdir. Laparoskopik drilling sonrası çoğul gebelik insidansı düşme eğilimindedir ve drillingin fertilite üzerine olumlu etkisine rağmen, bu prosedür ovaryen-pelvik adezyonları artırabilir ve geçici bir etkiye sahip olabilir (61).

İn vitro fertilizasyonun (IVF) PKOS'a bağlı infertilite tedavisinde yeri vardır. Gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu multi-foliküler gelişime neden olursa (38 yaş altı, 2 den fazla matür folikül), yerleştirilen embriyo sayısı düşürülerek çoğul gebelik ihtimali azaltılabilir. Gonadotropinle tedavi edilen PKOS hastaları ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS) gelişimi için yüksek risk altında olduğu için OHSS riskini düşüren stimülasyon protokolleri ile IVF uygulanabilir. PKOS hastalarına multi-foliküler gelişim için uygun olan en düşük FSH dozu ile birlikte spontan ovulasyonun engellenmesi için verilen GnRH-antagonistlerine ilave olarak ovulasyonu tetiklemek için hCG yerine GnRH-agonist verilmesi uygun olabilir (61).

Ayrıca bu hastalarda klasik IVF'e alternatif olarak in vitro maturasyon (IVM) yapılabilir. IVM'de PKOS hastaları kısa bir dönem düşük doz FSH aldıktan sonra, küçük immatür foliküller aspire edilir. Elde edilen immatür foliküller in-vitro olarak matur hale getirildikten sonra intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemiyle in-vitro olarak fertilize olurlar (62).

2.6.2. Prematür Ovaryen Yetmezlik

Prematür ovaryen yetmezlik (POY) 40 yaşından önce normal over fonksiyonlarının durmasıdır. 40 yaşında 100 kadında 1, 35 yaşında 250 kadında 1 görülmektedir. En önemli semptomlar irregüler ya da gerçekleşmeyen menstrual sikluslar, sıcak basmaları, gece terlemesi, azalmış libido ve vaginal kuruluştur. Serum FSH, östradiol veya anti-müllerian hormon seviyesine bakarak kolayca tanı konabilir. Çoğu kadın için neden belli olmamakla birlikte hereditör faktörler ve otoimmünitenin etyolojide büyük pay sahibi olduğu düşünülmektedir (63).

Frajl-X sendromunda CAG kodunun tekrarlarının artması sonucu POY oluşabilmektedir. Kemoterapi ve pelvik bölgeye radyasyon sonucu POY oluşabilir; çünkü bu gibi gonadotoksik tedaviler primordial folikül kaybı ile ilişkilidir. Günümüzde kök hücre tedavisinin bu kadar gelişmiş olmasına rağmen şu ana dek POY’da ovaryen fonksiyonları eski haline getirip iyileştirmek için kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak over dokusu dondurulması sayesinde gonadotoksik tedavi sonrası oluşan POY’u önlemek mümkün olmaktadır (63,64).

Hala deneysel kabul edilip dünya çapında belli başlı bazı infertilite merkezlerinde yapılan ovaryen doku transplantasyonu sonucu overin hormonal ve reproduktif fonksiyonları eski haline getirilebilir. Sadece reproduktif fonksiyonun korunması bekleniyorsa, oosit vitrifikasyonu (yüksek doz kriyoprotektan kullanılarak oositlerin çok düşük derecelerde dondurulması) post-pubertal ve gonadotoksisite açısından alternatif bir yöntemdir (65). Bugünlerde gelişmiş infertilite merkezlerinde, vitrifiye oositlere uygulanan ICSI sonrası gebelik

oranları ile taze oositlerin kullanımı ile elde edilen gebelik oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. Malesef POY'a maruz kalan kadınların daha önce dondurulmuş bir over dokusu veya oositleri bulunmamaktadır ve bu kadınların çoğu oosit donasyonuna muhtaç kalmaktadır. POY'lu kadınların reproduktif ovaryen fonksiyonların dışında vazomotor semptomlar ve osteoporozun önlenmesi için de tedavi olmaları gerekmektedir.

2.7. Klinik Yaklaşım

İnfertilite ile başvuran kadınlarda klinik yaklaşım majör endokrin bozuklukları ekarte etmeye yönelik olmalıdır. Kadından alınan öyküde geçmişte sekonder amenore veya oligomenoreye neden olabilecek medikal hastalıklar ve belirtileri ayrıntılı bir şekilde sorgulamak gerekmektedir. Stres, kilo değişimleri, diyet ve egzersiz alışkanlıkları, ilaç kullanımı ve östrojen eksiklik semptomları (vaginal kuruluk, sıcak basmaları, azalmış libido ve uyku bozuklukları) sorulacak şeylerin başında gelmelidir. Akne, hirsutizm gelişimi ve ses kalınlaşması gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Hipotalamo-hipofizer hastalığı çağrıştıran başağrısı, görme defektleri, poliüri, polidipsi ve galaktore gibi semptomlara dikkat edilmeli kilo değişimi, çarpıntı, kuru cilt, göz problemleri, irritabilite gibi tiroid bozukluklarıyla ilgili bulgular da gözden kaçırılmamalıdır.

Fizik muayene kilo, boy (VKİ tespit edilmesi), hirsutizm, akne, stria, akantozis nigrikans ve vitiligoya bakılmalıdır. Galaktore açısından meme muayenesi ve guatr açısından tiroid palpasyonu yapılmalıdır. Akromegali ve Cushing hastalığı bulguları unutulmamalı ve bunlara da dikkat edilmelidir.

Temel laboratuvar tetkikleri serum β hCG ölçümünün yanında prolaktin, FSH, östradiol, TSH ve anti-tiroid oto antikorlarını içermelidir. Eğer klinik açıdan hiperandrojenizm bulgusu varsa, serum total testosteron ölçülmelidir. Bazı hekimler non-klasik 21-OH eksikliğini ekarte etmek amacıyla 17-OH progesteron, adrenal kaynaklı hiperandrojenizmi araştırmak için DHEA-S bakabilirler. Akromegali şüphesinde ise serum IGF-1 ölçülmelidir. Bu şekilde yapılan hormonal tetkikler sonucunda, endokrin bozuklukların neden olduğu infertilitenin ana sebepleri ekarte edilmiş ya da bulunmuş olacaktır.

Birçok endokrin patoloji normal overyan fonksiyonu bozarak infertiliteye sebep olabilir.İnfertil hastayı doğru yönetmek için, genital yol oklüzyonları ve endometriozis gibi nedenleri ihmal etmeyecek biçimde bu endokrin problemlerin dışlanması gerekmektedir. Literatürde kronik endokrin patolojilere bağlı infertilite prevalansı verileri yeterli düzeyde değildir ve bu alanda yapılacak gözlemsel çalışmalar ile netleştirilebilecek noktalar, gelecekte tanı ve tedavi algoritmasına büyük katkılar sağlayabilir. Bu çalışmada, infertilite polikliniğimize başvuran infertil kadınlarda özellikle anovulasyona ve ovaryen disfonksiyona yol açan endokrin problemlerin sıklığının epidemiyolojik olarak belirlenmesi amaçlanmaktadır.Bu sayede izlenecek tanısal yaklaşımda daha rasyonel bir yol çizilebilir. Henüz ülkemizde endokrin patolojilerin infertiliteyle birlikteliğinin ne boyutta olduğunu gösteren geniş çaplı bir araştırma mevcut değildir ve yapılacak çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite Polikliniği'ne Ocak 2012 - Temmuz 2013 tarihleri arasında infertilite ile başvuran 19-46 yaş aralığındaki 256 kadın hasta retrospektif olarak incelendi.

Bu kadınlarda mevcut endokrin problemleri belirlemek amacıyla yapılan laboratuvar tetkiklerinde serum prolaktin, FSH, LH, TSH, sT3, sT4, anti-mikrozomal antikor (anti tiroid peroksidaz antikor), anti-tiroglobulin, serbest testosteron, non-klasik 21-OH eksikliğini ekarte etmek için foliküler fazda 17-OH progesteron, adrenal kaynaklı hiperandrojenizmi ekarte etmek için DHEA-S bakıldı.

İnfertil kadınlardaki hormonların serum seviyelerinin maksimum değerleri, minimum değerleri, ortalama değerleri, medyan değerleri, standart sapma değerleri saptandı.

Hormon değerlerinin hepsi için ayrı bir eşik değeri belirlenerek, normal, normalin altı ve üstü şeklinde gruplara ayrıldı. Hormonların kendi aralarındaki korelasyonları değerlendirildi. İnfertil kadınların yaş grubuna göre hormonal değerlerdeki değişimler incelendi. İnfertil kadınlardaki hormon seviyelerinin IVF tedavisinin sonucuna etki edip etmediği araştırıldı. Bu nedenle IVF sonucu 5 kategoriye ayrılarak (gebelik yok, term veya devam eden gebelik, biyokimyasal gebelik, spontan abortus ve ektopik gebelik) incelendi.

Erkek faktör kaynaklı infertilite grubundaki kadınlar ya da endokrin sebepler dışında infertilite nedeni teşhis edilmiş kadınlar çalışma dışında

tutulmadı. Özellikle hormonal bozukluğu yıllardır devam edenlerin tedavi öncesi (ilaç kullanmadan) belirlenen serum hormon seviyeleri çalışmaya dahil edildi.

Tiroid oto-antikorları için çalışma sürecinde farklı kitler kullanıldığından , iki farklı kit için farklı eşik değerleri belirlenerek serumdaki oto-antikor yüksekliği buna göre değerlendirildi. Çoğunluk olan kite göre ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler belirlendi.

FSH ve LH serum seviyelerine infertilite ile başvuran kadınlarda adet 2. ya da 3.günü bakıldı ve buna göre değerlendirme yapıldı.

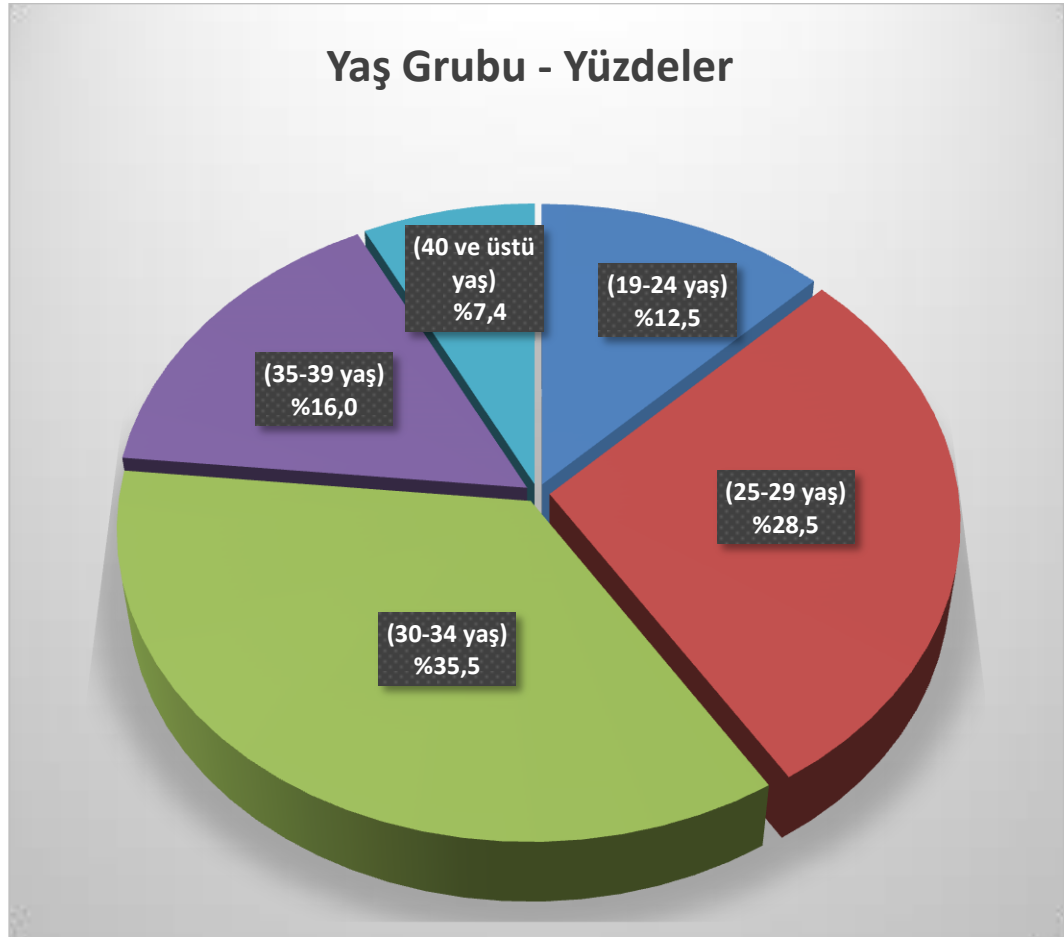
İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istastiksel analizler için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, vb...) yanında Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Korelasyonları değerlendirmek için Spearman analizi uygulandı.

Kruskal-Wallis H Testi parametrik olmayan verilere sahip ikiden fazla grubun ölçümlerinin karşılaştırılmasında kullanılan bir yöntemdir.

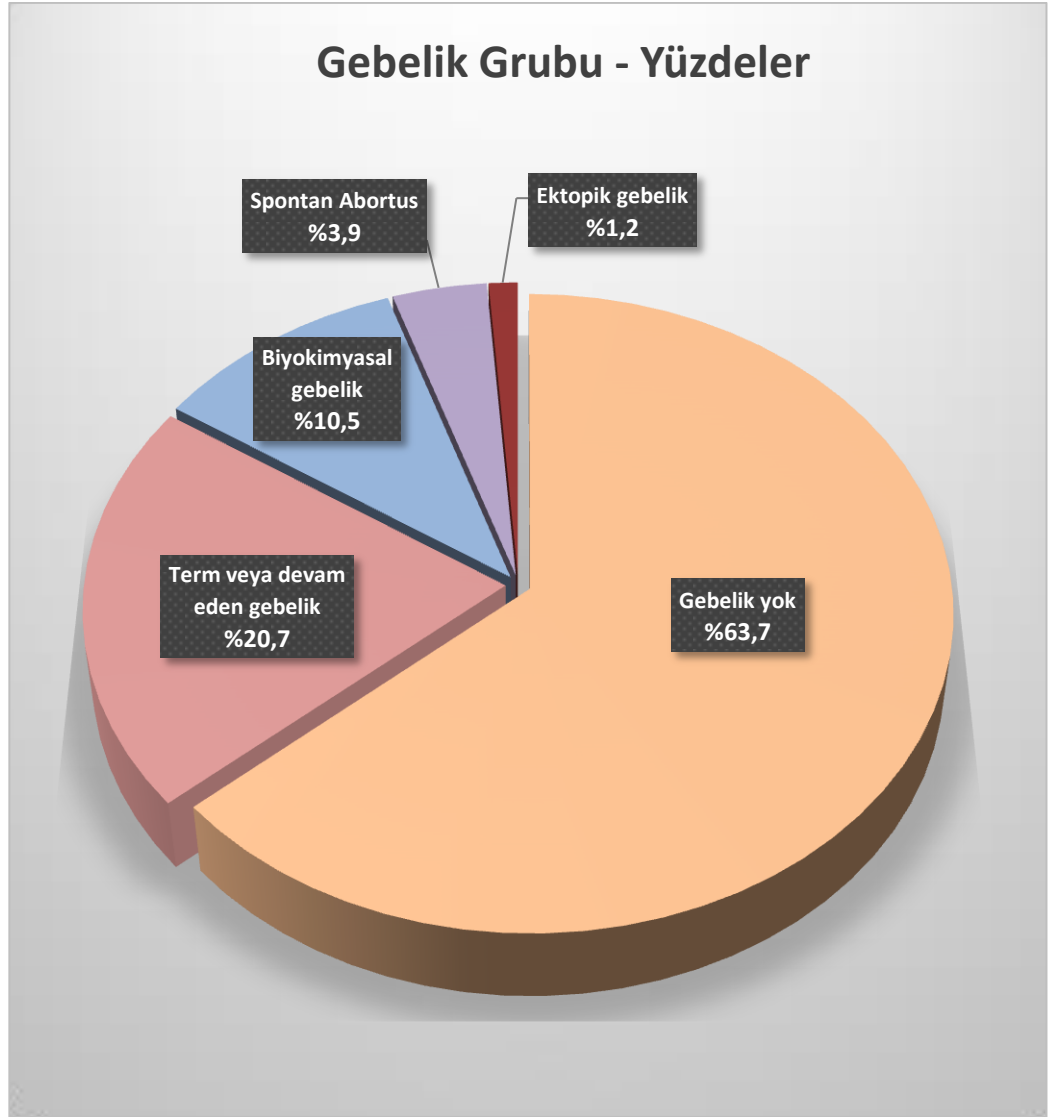
4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2012 - Temmuz 2013 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite Polikliniğine başvuran 256 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 46 arası değişmekte olup, ortalama yaş 30.86 ± 5.34 'tür. Olgularda 19-24 yaş grubunda 32 kişi (%12.5), 25-29 yaş grubunda 73 kişi (%28.5), 30-34 yaş grubunda 91 kişi (%35.5), 35-39 yaş grubunda 41 kişi (%16), 40 ve üstü yaş grubunda 19 kişi (%7.4) mevcuttur.



Şekil 1. Yaş gruplarına göre dağılım

Olgular IVF tedavisine yanıtlarına göre de kategorize edildi. 256 olgunun 163 ünde (%63.7) gebeliğin olmadığı, 53 ünde (%20.7) term veya devam eden gebelik olduğu, 27 sinde (%10.5) biyokimyasal gebelik olduğu, 10 unda (%3.9) spontan abortus olduğu , 3'ünde de (%1.2) ektopik gebelik olduğu saptandı.



Şekil 2. Gebelik gruplarına göre dağılım

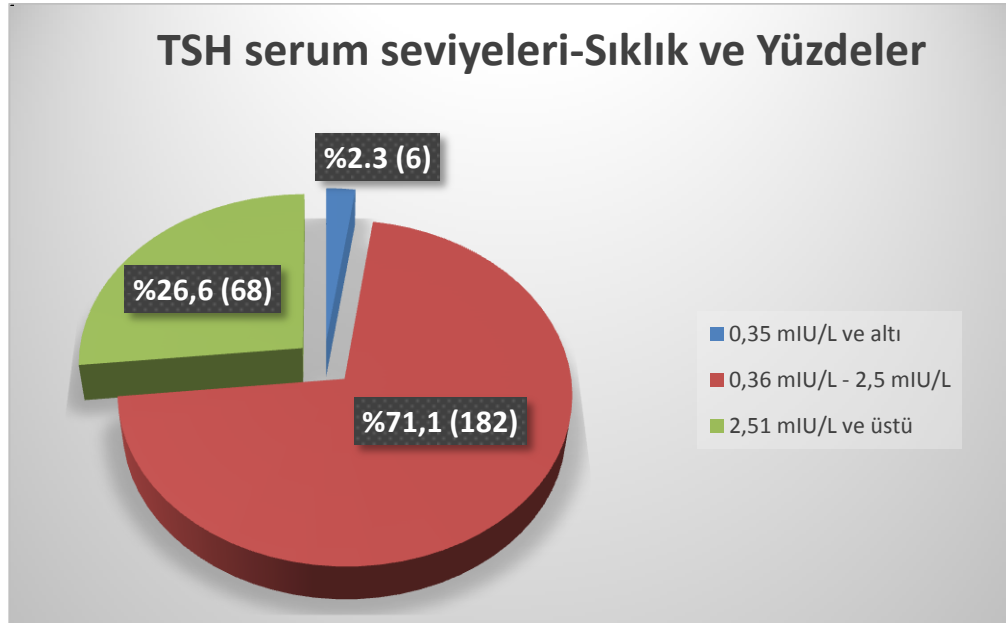
256 infertil kadın hastanın serum tiroid hormonları ve tiroid-oto antikorları açısından incelenmesinde;

Olgulardaki serum TSH seviyeleri 0.01mIU/L ve 20.86 mIU/L arasında değişmekte olup, ortalaması 2.28 ± 2.1 mIU/L, medyanı 2.19 mIU/L'dir.

Tablo 3. Çalışmadaki olguların serum TSH değerinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
TSH (mIU/L)	0.01 - 20.86	2.28 ± 2.1	2.19

Olgulardaki TSH serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (0.35mIU/L ve altı) 6 kişi – %2.3, normal değerlerde (0.36 mIU/L-2.5mIU/L) 182 kişi - %71.1, eşik üstü değerlerde (2.51mIU/L ve üstü) 68 kişi – %26.6 tespit edildi.



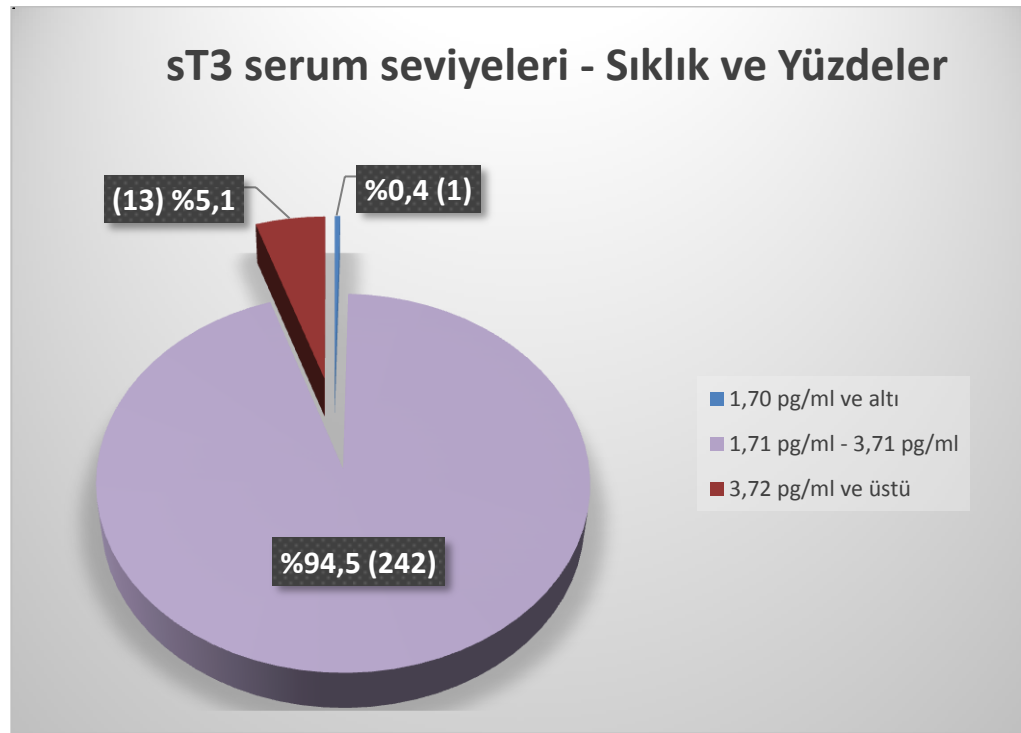
Şekil 3. TSH grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum serbest T3 seviyeleri 1,19 pg/ml ve 5,74 pg/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 3.10 ± 0.43 pg/ml, medyanı 3.11 pg/ml dir.

Tablo 4. Çalışmadaki olguların serum serbest T3 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort $\pm$ SS	Medyan
sT3 (pg/ml)	1.19 – 5.74	3.10 ± 0.43	3.11

Olgulardaki T3 serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (1.70pg/ml ve altı) 1 kişi - %0.4, normal değerlerde (1.71pg/ml – 3.71pg/ml) 242 kişi - %94.5, eşik üstü değerlerde (3.72 pg/ml ve üstü) 13 kişi - %5.1 tespit edildi.



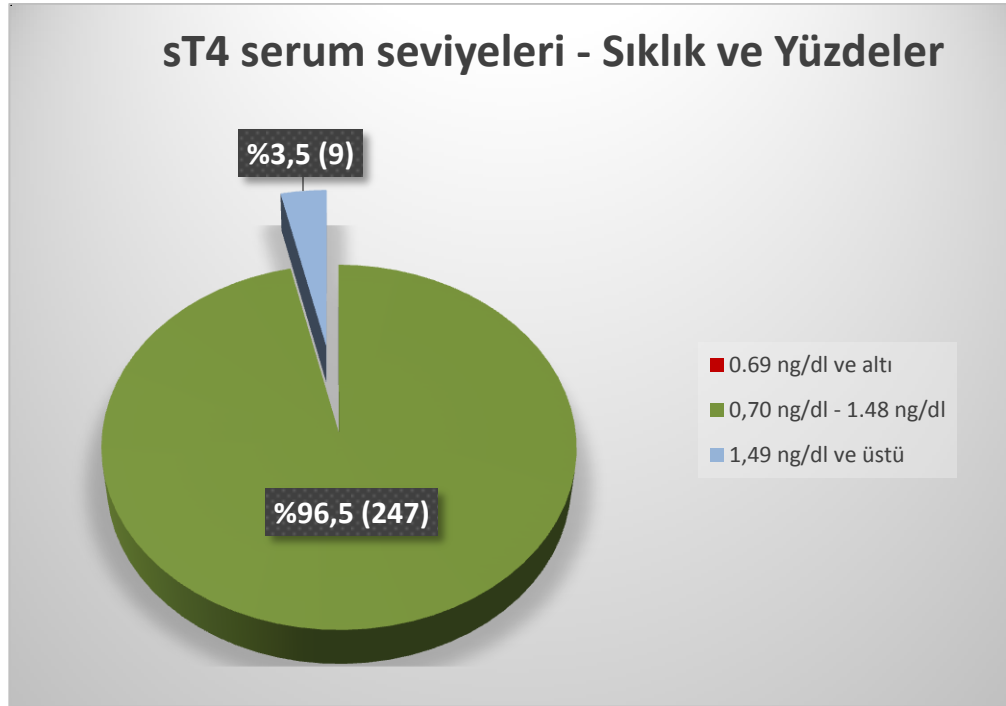
Şekil 4. s T3 grubunun eşik değeri altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum serbest T4 seviyeleri 0.70 ng/dl ve 2.48 ng/dl arasında değişmekte olup, ortalaması $1.17 \pm 0,43$ ng/dl, medyanı 1.16 ng/dl dir.

Tablo 5. Çalışmadaki olguların serum serbest T4 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort $\pm$ SS	Medyan
sT4 (ng/dl)	0.70 – 2.48	1.17 ± 0.43	1.16

Olgulardaki sT4 serum seviyelerini incelediğimizde, eşik altı değerde (0.69ng/dl ve altı) hiçbir kişi saptanmadı. Normal değerlerde (0.70ng/dl – 1.48ng/dl) 247 kişi - %96.5, eşik üstü değerlerde (1.49ng/dl ve üstü) 9 kişi - %3.5 tespit edildi.



Şekil 5. sT4 grubunun eşik değeri altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

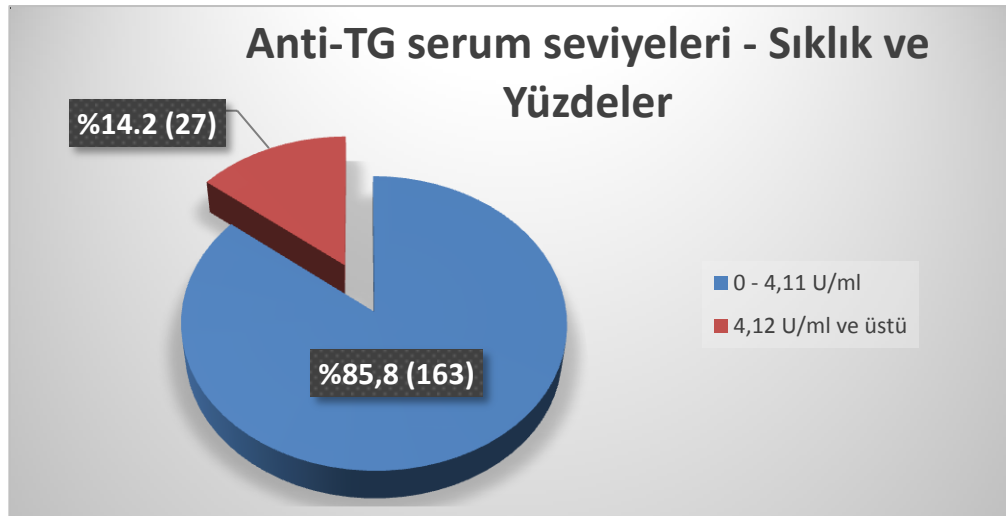
Olgulardaki serum anti-tiroglobulin ve serum anti-tiroid peroksidaz için iki farklı kit kullanıldığından farklı eşik değerler ortaya çıkmıştır. 256 olguda daha fazla kullanılan kite göre ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerler hesaplanmış, eşik üstü-altı seviyeler değerlendirilmiştir.

190 olguda bakılan serum anti tiroglobulin seviyeleri 0.21 U/ml ve 3026.20 U/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 103.37 ± 416.12 U/ml, medyanı 2.37 U/ml'dir.

Tablo 6. Çalışmadaki olguların serum Anti-TG seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
Anti-TG (U/ml)	0.21 – 3026.20	103.37 ± 416.12	2.37

Olgulardaki Anti-TG serum seviyelerini incelediğimizde, normal değerlerde (0- 4.11 U/ml) 163 kişi – %85.8, eşik değer üstü (4.12 U/ml ve üstü) 27 kişi – %14.2 tespit edildi.



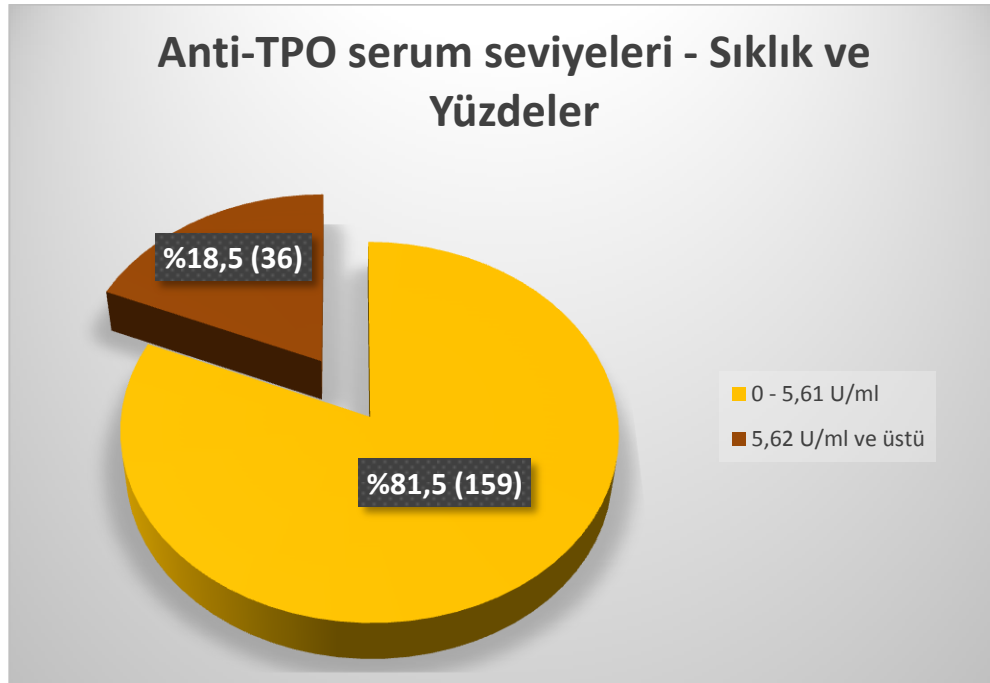
Şekil 6. Anti-TG grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

195 olguda bakılan serum anti-tiroid peroksidaz (anti-mikrozomal antikor) seviyeleri 0.01 U/ml ve 1912.08 U/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 79.25 $\pm$ 247.49 U/ml, medyanı 0.51 U/ml dir.

Tablo 7. Çalışmadaki olguların serum Anti-TPO seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
Anti-TPO (U/ml)	0.01 – 1912.08	79.25 $\pm$ 247.49	0.51

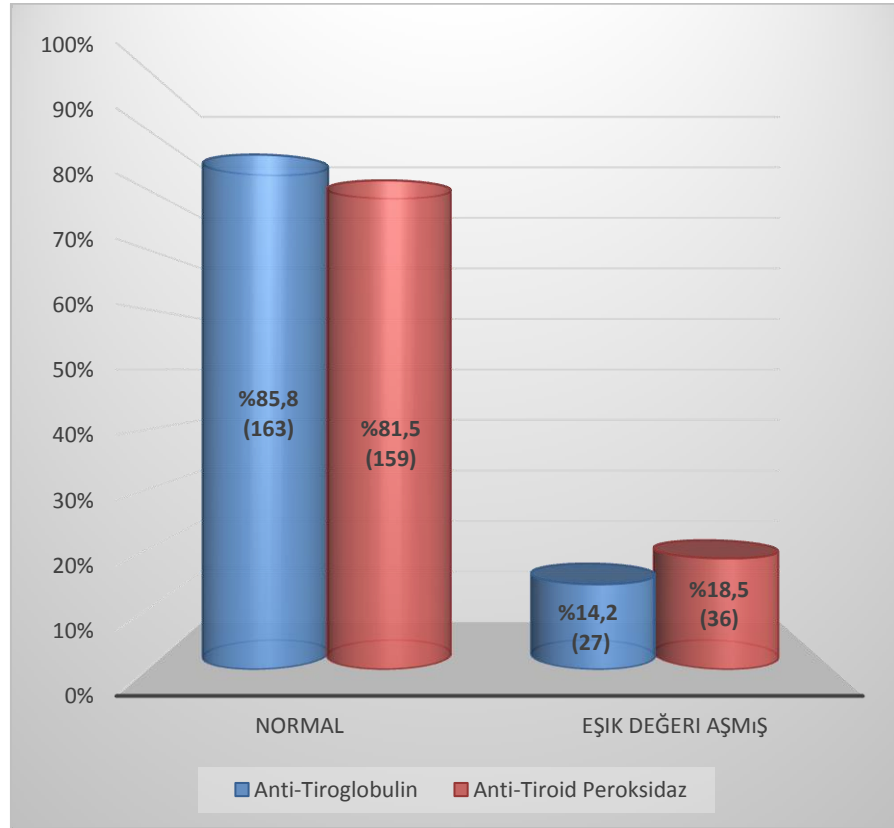
Olgulardaki Anti-TPO serum seviyelerini incelediğimizde, normal değerlerde (0- 5.61 U/ml) 159 kişi – %81.5, eşik değer üstü (5.62 U/ml ve üstü) 36 kişi – %18.5 tespit edildi.



Şekil 7. Anti-TPO grubunun eşik değeri altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Tablo 8. 256 infertil kadındaki tiroid hormonları ve 190-195 infertil kadındaki tiroid oto–antikorlarının eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdeleri ve sıklıkları

	Eşik değerin altı	Normal serum seviyesi	Eşik değerin üstü
	n (%)	n (%)	n (%)
TSH	6 (2,3)	182 (71.1)	68 (26.6)
sT3	1 (0.4)	242 (94.5)	13 (5.1)
sT4	0	247 (96.5)	9 (3,5)
Anti - Tiroglobulin	0	163 (85,8)	27 (14,2)
Anti-Tiroid Peroksidaz	0	159 (81,5)	36 (18,5)



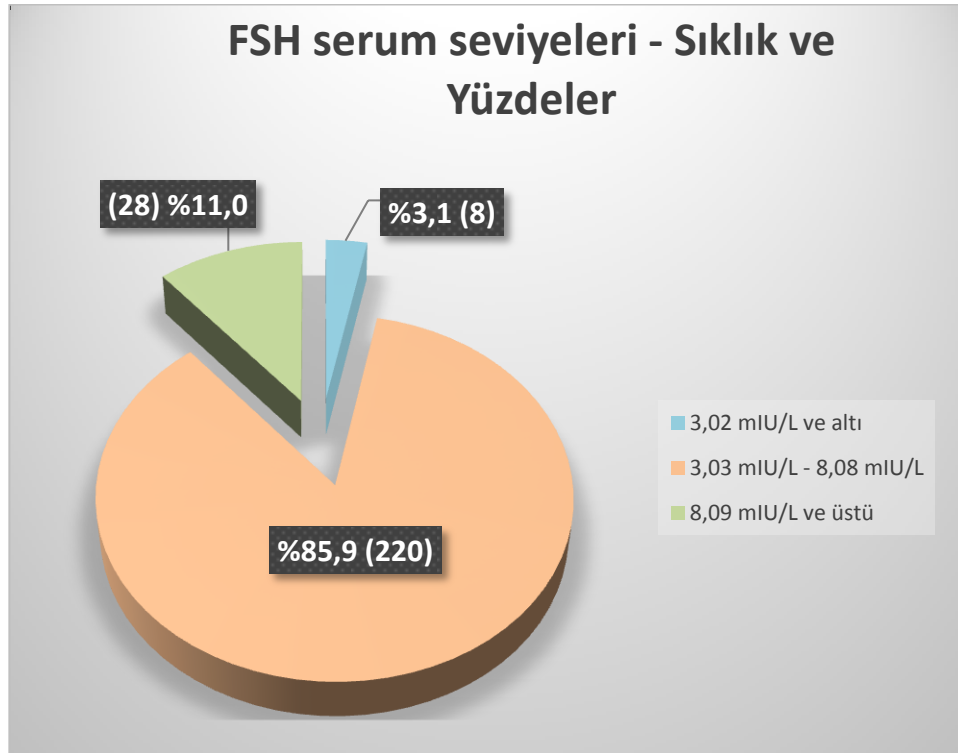
Şekil 8. Tiroid oto-antikorlar grubunda serumda eşik değeri geçenlerin sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum FSH seviyeleri 0.30 mIU/L ve 35.98 mIU/L arasında değişmekte olup, ortalaması 6.13 ± 3.39 mIU/L, medyanı 5.63 mIU/L'dir.

Tablo 9: Çalışmadaki olguların serum FSH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
FSH (mIU/L)	0.30 – 35.98	6.13 ± 3.39	5.63

Olgulardaki FSH serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (3.02mIU/L ve altı) 8 kişi – %3.1, normal değerlerde (3.03mIU/L – 8.08mIU/L) 220 kişi – %85.9, eşik üstü değerlerde (8.09mIU/L ve üstü) 28 kişi – %11.0 tespit edildi.



Şekil 9. FSH grubunun eşik değeri altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum LH seviyeleri 0.05 mIU/ml ve 31.90 mIU/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 4.98 ± 3.30 mIU/ml, medyanı 4.26 mIU/L dır.

Tablo 10. Çalışmadaki olguların serum LH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
LH (mIU/ml)	0.05 – 31.90	$4,98 \pm 3,30$	4,26

Olgulardaki LH serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (1.79mIU/ml ve altı) 11 kişi – %4.3, normal değerlerde (1.80mIU/ml – 11.78 mIU/ml) 235 kişi – %91.8, eşik üstü değerlerde (11.79mIU/ml ve üstü) 10 kişi – %3.9 saptandı.



Şekil 10. LH grubunun eşik değeri altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum prolaktin seviyeleri 1.20 ng/ml ve 1000 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 20.32 ± 62.29 ng/ml, medyanı 13.96 ng/ml dir.

Tablo 11. Çalışmadaki olguların serum Prolaktin seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
Prolaktin (ng/ml)	1.20 – 1000	20.32 ± 62.29	13.96

Olgulardaki prolaktin serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (3.3mIU/ml ve altı) 1 kişi – %0.4, normal değerlerde (3.4ng/ml – 29.8ng/ml) 237 kişi – %92.6, eşik üstü değerlerde (29.9 ng/ml ve üstü) 18 kişi – %7 belirlendi.



Şekil 11. Prolaktin grubunun eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Tablo 12. 256 infertil kadındaki FSH, LH, prolaktinin eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları

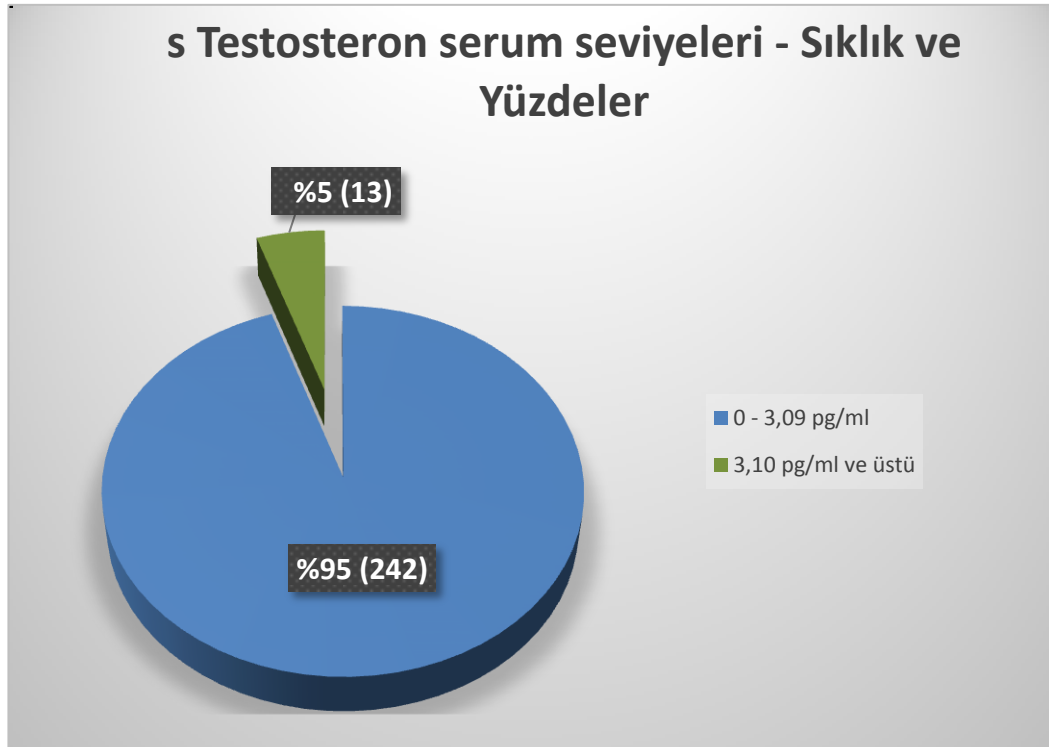
	Eşik değerin altı	Normal serum seviyesi	Eşik değerin üstü
	n (%)	n (%)	n (%)
FSH	8 (3.1)	220 (85.9)	28 (10.9)
LH	11 (4.3)	235 (91.8)	10 (3.9)
Prolaktin	1 (0.4)	237 (92,6)	18 (7)

Olgulardaki serum serbest testosteron seviyeleri 0.09 pg/ml ve 6.07 pg/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 1.55 ± 0.93 pg/ml, medyanı 1.38 pg/ml dir.

Tablo 13. Çalışmadaki olguların serbest testosteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
s Testosteron (pg/ml)	0.09 – 6.07	1.55 ± 0.93	1.38

Olgulardaki serbest testosteron serum seviyelerini incelediğimizde normal değerlerde (0 – 3.09pg/ml) 242 kişi – %95, eşik üstü değerlerde (3.10pg/ml) 13 kişi – %5 tespit edildi.



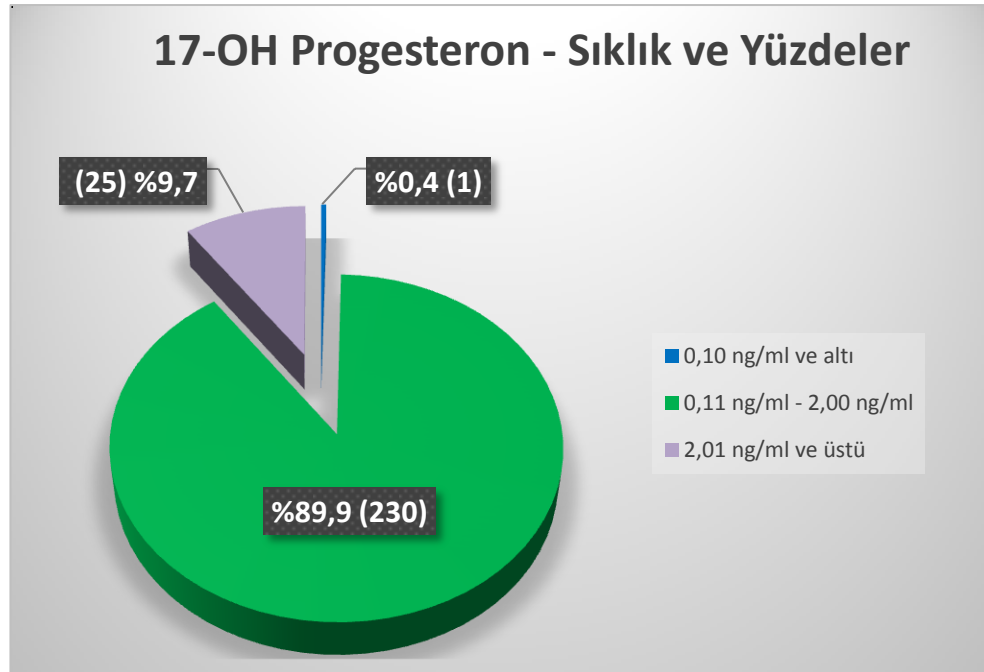
Şekil 12. Serbest testosteron grubunun normal ve eşik değer üstü sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum 17-OH Progesteron seviyeleri 0.05 ng/ml ve 11.11 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 1.18 ± 0.91 ng/ml, medyanı 1.02 ng/ml'dir.

Tablo 14: Çalışmadaki olguların serum 17-OH progesteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
17-OH progesteron (ng/ml)	0.05 – 11.11	1.18 ± 0.91	1.02

Olgulardaki 17-OH progesteron serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (0.10ng/ml ve altı) 1 kişi – %0.4, normal değerlerde(0.11ng/ml – 2.00 ng/ml) 230 kişi – %89.9, eşik üstü değerlerde (2.01 ng/ml ve üstü) 25 kişi – %9.7 saptandı.



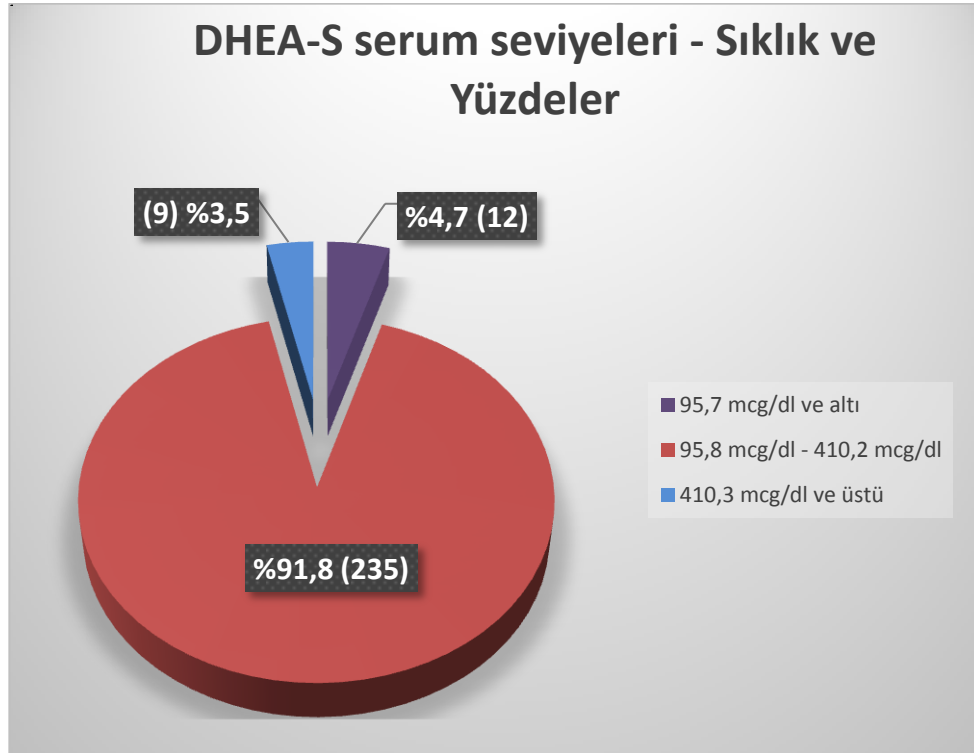
Şekil 13. 17-OH progesteron grubunun eşik değeri altı-üstü sıklık ve yüzdeleri

Olgulardaki serum DHEA-S seviyeleri 19.70 mcg/dl ve 777 mcg/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 220.44 mcg/dl $\pm$ 99.08, medyanı 201.70 mcg/dl dir.

Tablo 15: Çalışmadaki olguların DHEA-S minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min – Maks.	Ort. $\pm$ SS	Medyan
DHEA-S (mcg/dl)	19.70 – 777	220.44 $\pm$ 0.93	1.38

Olgulardaki DHEA-S serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde(95.7mcg/dl ve altı) 12 kişi –%4.7, normal değerlerde(95.8 mcg/dl – 410.2 mcg/dl) 235 kişi – %91.8, eşik üstü değerlerde(410.3 mcg/dl ve üstü) 9 kişi – %3.5 belirlendi.



Şekil 14. DHEA-S grubunun normal ve eşik değer altı-üstü sıklık ve yüzdele

Tablo 16. 256 infertil kadındaki serbest testosteron, 17-OH progesteron ve DHEA-S eşik değeri altı-üstü ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları

	Eşik değerin altı	Normal serum seviyesi	Eşik değerin üstü
	n (%)	n (%)	n (%)
s Testosteron	0	242 (95)	13 (5)
17-OH Progesteron	1 (0.4)	230 (89.9)	25 (9.7)
DHEA-S	12 (4.7)	235 (91.8)	9 (3.5)

190 infertil kadının serum Anti-TG seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde 23 kişi (%88.5), eşik değer üstü 3 kişi (%11.5) , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 46 kişi (%88.5), eşik değer üstü 6 kişi (%11.5) , 30-34 yaş grubunda normal serum seviyesinde 55 kişi (%82.1), eşik değer üstü 12 kişi (%17.9) , 35-39 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 26 kişi (%92.9), eşik değer üstü 2 kişi (%7.1), 40 ve üstü yaş grubunda; normal serum seviyesinde 13 kişi (%76.5), eşik değer üstü 4 kişi (%23.5) vardır.

Tablo 17. 190 infertil kadındaki Anti-Tiroglobulin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Anti-Tiroglobulin			
YAŞ GRUBU	Normal (0-4.11 U/ml)	Eşik değer üstü (4.12 U/ml ve üstü)	Toplam
19-24	23 %88.5	3 %11.5	26 %100.0
25-29	46 %88.5	6 %11.5	52 %100.0
30-34	55 %82.1	12 %17.9	67 %100.0
35-39	26 % 92.9	2 %7.1	28 %100.0
40 ve üstü	13 %76.5	4 %23.5	17 %100.0
Toplam	163 % 85.8	27 %14.2	190 %100.0

190 infertil kadının serum Anti-TG seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; normal serum seviyesinde 107 kişi (%84.9), eşik değer üstü 19 kişi (%15.1), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 33 kişi (%86.8), eşik değer üstü 5 kişi (%13.2) , biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 12 kişi (%85.7), eşik değer üstü 2 kişi (%14.3), spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 8 kişi (%88.9), eşik değer üstü 1 kişi(%11.1), ektopik gebelik grubunda normal serum seviyesinde 3 kişi (%100) vardır.

Tablo 18. 190 infertil kadındaki Anti-Tiroglobulin serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	Anti-Tiroglobulin		Toplam
	Normal (0-4.11 U/ml)	Eşik değer üstü (4.12 U/ml ve üstü)	
Gebelik yok	107 %84.9	19 %15.1	126 %100
Term veya devam eden gebelik	33 %86.8	5 %13.2	38 %100
Biyokimyasal gebelik	12 %85.7	2 %14.3	14 %100
Abortus	8 %88.9	1 %11.1	9 %100
Ektopik	3 %100.0	0 %0.0	3 %100
Toplam	163 %85.8	27 %14.2	190 %100

195 infertil kadının serum Anti-TPO seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde 20 kişi (%76.9), eşik değer üstü 6 kişi (%23.1) , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 44 kişi (%84.6), eşik değer üstü 8 kişi (%15.4) , 30-34 yaş grubunda normal serum seviyesinde 58 kişi (%79.5), eşik değer üstü 15 kişi (%20.5), 35-39 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 22 kişi (%81.5), eşik değer üstü 5 kişi (%18.5), 40 ve üstü yaş grubunda; normal serum seviyesinde 15 kişi (%88.2), eşik değer üstü 2 kişi (%11.8) vardır.

Tablo 19. 195 infertil kadındaki Anti Tiroid Peroksidaz serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Anti-Tiroid Peroksidaz			
YAŞ GRUBU	Normal (0-5.61 U/ml)	Eşik değer üstü (5.62 U/ml ve üstü)	Toplam
19-24	20 %76.9	6 %23.1	26 %100.0
25-29	44 %84.6	8 %15.4	52 %100.0
30-34	58 %79.5	15 %20.5	73 %100.0
35-39	22 %81.5	5 %18.5	27 %100.0
40 ve üstü	15 %88.2	2 %11.8	17 %100.0
Toplam	159 %81.5	36 %18.5	195 %100.0

195 infertil kadının serum Anti-TPO seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; normal serum seviyesinde 104 kişi (%80.6), eşik değer üstü 25 kişi (%19.4), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 30 kişi (%76.9), eşik değer üstü 9 kişi (%23.1), biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 14 kişi (%93.3), eşik değer üstü 1 kişi (%6.7) , spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 8 kişi (%88.9), eşik değer üstü 1 kişi (%11.1), ektopik gebelik grubunda normal serum seviyesinde 3 kişi (%100) vardır.

Tablo 20. 195 infertil kadındaki Anti Tiroid Peroksidaz serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	Anti-Tiroid Peroksidaz		Toplam
	Normal (0-5.61 U/ml)	Eşik değer üstü (5.62 U/ml ve üstü)	
Gebelik yok	104 %80.6	25 %19.4	129 %100
Term veya devam eden gebelik	30 %76.9	9 %23.1	39 %100
Biyokimyasal gebelik	14 %93.3	1 %6.7	15 %100
Abortus	8 %88.9	1 %11.1	9 %100
Ektopik	3 %100.0	0 %0.0	3 %100
Toplam	159 %81.5	36 %18.5	195 %100

256 infertil kadının serum sT3 serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde 31 kişi (%96.9), eşik değer üstü 1 kişi (%3.1) , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 69 kişi (%94.5), eşik değer üstü 4 kişi (%5.5) , 30-34 yaş grubunda eşik değer altı seviyesinde 1 kişi (%1.1), normal serum seviyesinde 84 kişi (%92.3), eşik değer üstü 6 kişi (%6.6) , 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 39 kişi (%95.1), eşik değer üstü 2 kişi (%4.9), 40 ve üstü yaş grubunda normal serum seviyesinde 19 kişi (%100) vardır.

Tablo 21. 256 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Serbest T3			
YAŞ GRUBU	Eşik değer altı (1.70 pg/ml ve alt)	Normal (1.71-3.71 pg/ml)	Eşik değer üstü (3.72 pg/ml ve üst)
19-24	0 %0.0	31 %96.9	1 %3.1
25-29	0 %0.0	69 %94.5	4 %5.5
30-34	1 %1.1	84 %92.3	6 %6.6
35-39	0 %0.0	39 %95.1	2 %4.9
40 ve üstü	0 %0.0	19 %100	0 %0.0
Toplam	1 %0.4	242 %94.5	13 %5.1

256 infertil kadının serum sT3 seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; eşik altı değerde 1 kişi(%0.6), normal serum seviyesinde 155kişi (%95.1), eşik değer üstü 7 kişi (%4.3), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 52 kişi (%98.1), eşik değer üstü 1 kişi (%1.9) , biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 24 kişi (%88.9), eşik değer üstü 3 kişi (%11.1), spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 8 kişi (%80.0), eşik değer üstü 2 kişi (%20.0), ektopik gebelik grubunda normal serum seviyesinde 3 kişi (%100) saptanmıştır.

Tablo 22. 256 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	serbest T3		
	Eşik değer altı (1.70 pg/ml ve alt)	Normal (1.71-3.71 pg/ml)	Eşik değer üstü (3.72 pg/ml ve üst)
Gebelik yok	1 %0.6	155 %95.1	7 %4.3
Term veya devam eden gebelik	0 %0.0	52 %98.1	1 %1.9
Biyokimyasal gebelik	0 %0.0	24 %88.9	3 %11.1
Abortus	0 %0.0	8 %80.0	2 %20.0
Ektopik	0 %0.0	3 %100.0	0 %0.0
Toplam	0 %0.0	242 %94.5	13 %5.1

256 infertil kadının serum sT4 seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 32 kişi (%100.0), 25-29 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 71 kişi (%97.3), eşik değer üstü 2 kişi (%2.7), 30-34 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 88 kişi (%96.7), eşik değer üstü 3 kişi (%3.3), 35-39 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 39 kişi (%95.1), eşik değer üstü 2 kişi (%4.9), 40 ve üstü yaş grubunda; normal serum seviyesinde 17 kişi (%89.5) ,eşik değer üstünde 2 kişi (%10.5) vardır.

Tablo 23. 256 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	serbest T4		
	Eşik değer altı (0.69 ng/dl ve alt)	Normal (0.70-1.48 ng/dl)	Eşik değer üstü (1.49 ng/dl ve üst)
19-24	0 %0.0	32 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	71 %97.3	2 %2.7
30-34	0 %0.0	88 %96.7	3 %3.3
35-39	0 %0.0	39 %95.1	2 %4.9
40 ve üstü	0 %0.0	17 %89.5	2 %10.5
Toplam	0 %0.0	247 %96.5	9 %3.5

256 infertil kadının serum sT4 serum seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; normal serum seviyesinde 157 kişi (%96.3), eşik değer üstü 6 kişi (%3.7) , term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 52 kişi (%98.1), eşik değer üstü 1 kişi (%1.9), biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 27 kişi (%100), eşik değer üstü 0 kişi (%0), spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 8 kişi (%80.0), eşik değer üstü 2 kişi (%20.0), ektopik gebelik grubunda normal serum seviyesinde 3 kişi (%100) saptanmıştır.

Tablo 24. 256 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	serbest T4		
	Eşik değer altı (0.69 ng/dl ve alt)	Normal (0.70-1.48 ng/dl)	Eşik değer üstü (1.49 ng/dl ve üst)
Gebelik yok	0 % 0.0	157 %96.3	6 %3.7
Term veya devam eden gebelik	0 %0.0	52 %98.1	1 %1.9
Biyokimyasal gebelik	0 %0.0	27 %100	0 %0.0
Abortus	0 %0.0	8 %80.0	2 %20.0
Ektopik	0 %0.0	3 %100.0	0 %0.0
Toplam	0 %0.0	247 %96.5	9 %3.5

256 infertil kadının TSH serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 25 kişi (%78.1), eşik değer üstü 7 (%21.9), 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 1 kişi (%1.3) normal serum seviyesinde 58 kişi (%79.5), eşik değer üstü 14 kişi (%19.2), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altı seviyesinde 3 kişi (%3.3), normal serum seviyesinde 59 kişi (%64.8), eşik değer üstü 29 kişi (%31.9), 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 27 kişi (%65.9), eşik değer üstü 14 kişi (%34.1), 40 ve üstü yaş grubunda eşik değer altı 2 kişi (%10.5), normal serum seviyesinde 13 kişi (%68.4), eşik değer üstü 4 kişi (%21.1) mevcuttur.

Tablo 25. 256 infertil kadındaki serum TSH değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	TSH		
	Eşik değer altı (0.35 mIU/L ve alt)	Normal (0.36 -2.5 mIU/L)	Eşik değer üstü (2.51 mIU/L ve üst)
19-24	0 %0.0	25 %78.1	7 %21.9
25-29	1 %1.3	58 %79.5	14 %19.2
30-34	3 %3.3	59 %64.8	29 %31.9
35-39	0 %0.0	27 %65.9	14 %34.1
40 ve üstü	2 %10.5	13 %68.4	4 %21.1
Toplam	6 %2.3	182 %71.1	68 %26.6

256 infertil kadının serum TSH seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; eşik altı değerde 3 kişi (%1.8), normal serum seviyesinde 115 kişi (%70.6), eşik değer üstü 45 kişi (%27.6), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; eşik altı değerde 2 kişi (%1.9) normal serum seviyesinde 38 kişi (%71.7), eşik değer üstü 13 kişi (%24.5), biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 20 kişi (%74.1), eşik değer üstü 7 kişi (%25.9), spontan abortus grubunda; eşik değer altı 1 kişi (%10), normal serum seviyesinde 7 kişi (%70.0), eşik değer üstü 2 kişi (%20.0), ektopik gebelik grubunda normal serum seviyesinde 2 kişi (%66.7), eşik değer üstü 1 kişi (%33.3) saptanmıştır.

Tablo 26. 256 infertil kadındaki TSH serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	TSH		
	Eşik değer altı (0.35 mIU/L ve alt)	Normal (0.36 -2.5 mIU/L)	Eşik değer üstü (2.51 mIU/L ve üst)
Gebelik yok	3 %1.8	115 %70.6	45 %27.6
Term veya devam eden gebelik	2 %1.9	38 %71.7	13 %24.5
Biyokimyasal gebelik	0 %0.0	20 %74.1	7 %25.9
Abortus	1 %10.0	7 %70.0	2 %20.0
Ektopik	0 %0.0	2 %66.7	1 %33.3
Toplam	6 %2.3	182 %71.1	68 %26.6

256 infertil kadının FSH serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; eşik değer altında 1 kişi (%3.1), normal serum seviyesinde 30 kişi (%93.8), eşik değer üstü 1 (%3.1) , 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 2 kişi (%2.7) normal serum seviyesinde 62 kişi (%84.9), eşik değer üstü 9 kişi (%12.3), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altı seviyesinde 2 kişi (%2.2), normal serum seviyesinde 80 kişi (%87.9), eşik değer üstü 9 kişi (%9.9 , 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 3 kişi (%7.4), normal serum seviyesinde 32 kişi (%78.0), eşik değer üstü 6 kişi (%14.6), 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 16 kişi (%84.2), eşik değer üstü 3 kişi (%15.8) vardır.

Tablo 27. 256 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	FSH		
	Eşik değer altı (3.02 mIU/L ve alt)	Normal (3.03-8.08 mIU/L)	Eşik değer üstü (8.09 mIU/L ve üst)
19-24	1 %3.1	30 %93.8	1 %3.1
25-29	2 %2.7	62 %84.9	9 %12.3
30-34	2 %2.2	80 %87.9	9 %9.9
35-39	3 %7.4	32 %78.0	6 %14.6
40 ve üstü	0 %0	16 %84.2	3 %15.8
Toplam	8 %3.1	220 %85.9	28 %11.0

256 infertil kadının serum FSH seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; eşik değer altında 7 kişi (%4.3), normal serum seviyesinde 140 kişi (%85.9), eşik değer üstü 16 kişi (%9.8) , term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 46 kişi (%86.8), eşik değer üstü 7 kişi (%13.2) , biyokimyasal gebelik grubunda; eşik değer altı 1 kişi (%3.7), normal serum seviyesinde 24 kişi (%88.9), eşik değer üstü 2 kişi (%7.4), spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 7 kişi (%70.0), eşik değer üstü 3 kişi (%30.0), ektopik gebelik grubunda normal serum seviyesinde 3 kişi (%100) mevcuttur.

Tablo 28. 256 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	FSH		
	Eşik değer altı (3.02 mIU/L ve alt)	Normal (3.03-8.08 mIU/L)	Eşik değer üstü (8.09 mIU/L ve üst)
Gebelik yok	7 %4.3	140 %85.9	16 %9.8
Term veya devam eden gebelik	0 % 0	46 %86.8	7 %13.2
Biyokimyasal gebelik	1 %3.7	24 %88.9	2 %7.4
Abortus	0 %0.0	7 %70.0	3 %30.0
Ektopik	0 %0.0	3 %100.0	0 %0.0
Toplam	8 %3.1	220 %85.9	28 %10.9

256 infertil kadının LH serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; eşik değer altında 2 kişi (%6.3), normal serum seviyesinde 27 kişi (%84.4), eşik değer üstü 3 kişi (%9.4), 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 4 kişi (%5.5), normal serum seviyesinde 66 kişi (%90.4), eşik değer üstü 3 kişi (%4.1), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altı seviyesinde 3 kişi (%3.3), normal serum seviyesinde 85 kişi (%93.4), eşik değer üstü 3 kişi (%3.3), 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 2 kişi (%4.9), normal serum seviyesinde 38 kişi (%92.7), eşik değer üstü 1 kişi (%2.4), 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 19 kişi (%100.0) vardır.

Tablo 29. 256 infertil kadındaki LH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	LH		
	Eşik değer altı (1.79 mIU/ml ve alt)	Normal (1.80-11.78 mIU/ml)	Eşik değer üstü (11.79 mIU/ml ve üst)
19-24	2 %6.3	27 %84.4	3 %9.4
25-29	4 %5.5	66 %90.4	3 %4.1
30-34	3 %3.3	85 %93.4	3 %3.3
35-39	2 %4.9	38 %92.7	1 %2.4
40 ve üstü	0 %0.0	19 %100.0	0 %0.0
Toplam	11 %4.3	235 %91.8	10 %3.9

256 infertil kadının LH serum seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; eşik değer altında 9 kişi (%5.5), normal serum seviyesinde 148 kişi (%90.8), eşik değer üstü 6 kişi (%3.7), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; eşik değerin altında 1 kişi (%1.9), normal serum seviyesinde 49 kişi (%92.5), eşik değer üstü 3 kişi (%5.7), biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 27 kişi (%100), spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 9 kişi (%90.0), eşik değer üstü 1 kişi (%10.0), ektopik gebelik grubunda; eşik değerin altında 1 kişi (%33.3), normal serum seviyesinde 2 kişi (%66.7) saptanmıştır.

Tablo 30. 256 infertil kadındaki LH serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	LH		
	Eşik değer altı (1.79 mIU/ml ve alt)	Normal (1.80-11.78 mIU/ml)	Eşik değer üstü (11.79mIU/ml ve üst)
Gebelik yok	9 %5.5	148 %90.8	6 %3.7
Term veya devam eden gebelik	1 %1.9	49 %92.5	3 %5.7
Biyokimyasal gebelik	0 %0.0	27 %100	0 % 0
Abortus	0 %0.0	9 %90.0	1 %10.0
Ektopik	1 %33.3	2 %66.7	0 %0.0
Toplam	11 %4.3	235 %91.8	10 %3.9

256 infertil kadının prolaktin serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 32 kişi (%100), 25-29 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 65 kişi (%89.0), eşik değer üstü 8 kişi (%11.0), 30-34 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 85 kişi (%93.4), eşik değer üstü 6 kişi (%6.6) , 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 1 kişi (%2.4), normal serum seviyesinde 39 kişi (%95.1), eşik değer üstü 1 kişi(%2.4), 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 16 kişi (%84.2), eşik değer üstü 3 kişi (%15.8) vardır.

Tablo 31. 256 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Prolaktin			
YAŞ GRUBU	Eşik değer altı (3.3 ng/ml ve altı)	Normal (3.4-29.8 ng/ml)	Eşik değer üstü (29.9 ng/ml ve üst)
19-24	0 %0.0	32 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	65 %89.0	8 %11.0
30-34	0 %0.0	85 %93.4	6 %6.6
35-39	1 %2.4	39 %95.1	1 %2.4
40 ve üstü	0 %0.0	16 %84.2	3 %15.8
Toplam	1 %0.4	237 %92.6	18 %7.0

256 infertil kadının prolaktin serum seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; eşik değer altında 1 kişi (%0.6), normal serum seviyesinde 149 kişi (%91.4), eşik değer üstü 13 kişi (%8.0), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 49 kişi (%92.5), eşik değer üstü 4 kişi (%7.5) , biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 26 kişi (%96.3), eşik değer üstü 1 kişi (%3.7) , spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 10 kişi (%100.0), ektopik gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 3 kişi (%100.0) mevcuttur.

Tablo 32. 256 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	Prolaktin		
	Eşik değer altı (3.3 ng/ml ve altı)	Normal (3.4-29.8 ng/ml)	Eşik değer üstü (29.9 ng/ml ve üst)
Gebelik yok	1 %0.6	149 %91.4	13 %8.0
Term veya devam eden gebelik	0 %0.0	49 %92.5	4 %7.5
Biyokimyasal gebelik	0 %0.0	26 %96.3	1 %3.7
Abortus	0 %0.0	10 %100	0 %0.0
Ektopik	0 %0.0	3 %100	0 %0.0
Toplam	1 %0.4	237 %92.6	18 %7.0

256 infertil kadının serbest testosteron serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 32 kişi (%100), 25-29 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 70 kişi (%97.2), eşik değer üstü 2 kişi (%2.8), 30-34 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 83 kişi (%91.2), eşik değer üstü 8 kişi (%8.8), 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 38 kişi (%92.7), eşik değer üstü 3 kişi (%7.3), 40 ve üstü yaş grubunda normal serum seviyesinde 19 kişi (%100.0) mevcuttur.

Tablo 33. 256 infertil kadındaki serbest testosteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	Serbest Testosteron		
	Eşik değer altı	Normal (0-3.09 pg/ml)	Eşik değer üstü (3.10 pg/ml ve üstü)
19-24	0 %0.0	32 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	70 %97.2	2 %2.8
30-34	0 %0.0	83 %91.2	8 %8.8
35-39	0 %0.0	38 %92.7	3 %7.3
40 ve üstü	0 %0.0	19 %100.0	0 %0.0
Toplam	0 %0.0	242 %94.9	13 %5.1

256 infertil kadının serum serbest testosteron seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; normal serum seviyesinde 156 kişi (%95.7), eşik değer üstü 7 kişi (%4.3) , term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 51 kişi (%98.1), eşik değer üstü 1 kişi (%1.9) , biyokimyasal gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 23 kişi (%85.2), eşik değer üstü 4 kişi (%14.8) , spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 9 kişi (%90.0), eşik değer üstü 1 kişi (%10), ektopik gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 3 kişi (%100.0) vardır.

Tablo 34. 256 infertil kadındaki serum serbest testosteron değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	Serbest Testosteron		
	Eşik değer altı	Normal (0 - 3.09 pg/ml)	Eşik değer üstü (3.10 pg/ml ve üstü)
Gebelik yok	0 %0.0	156 %95.7	7 %4.3
Term veya devam eden gebelik	0 %0.0	51 %98.1	1 %1.9
Biyokimyasal gebelik	0 %0.0	23 %85.2	4 %14.8
Abortus	0 %0.0	9 %90.0	1 %10.0
Ektopik	0 %0.0	3 %100.0	0 % 0.0
Toplam	0 %0.0	242 %94.9	13 %5.1

256 infertil kadının 17-OH progesteron serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 26 kişi (%81.3), eşik değer üstü 6 kişi (%18.7); 25-29 yaş grubunda, eşik değer altı 1 kişi (%1.4), normal serum seviyesinde 64 kişi (%87.7), eşik değer üstü 8 kişi (%10.9); 30-34 yaş grubunda, normal serum seviyesinde 83 kişi (%91.3), eşik değer üstü 8 kişi (%8.7), 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 39 kişi (%95.2), eşik değer üstü 2 kişi (%4.8); 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 18 kişi (%94.8), eşik değer üstü 1 kişi (%5.2) vardır.

Tablo 35. 256 infertil kadındaki 17-OH progesteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

17-OH Progesteron			
YAŞ GRUBU	Eşik değer altı (0.10ng/ml ve alt)	Normal (0.11-2.00ng/ml)	Eşik değer üstü (2.01ng/ml ve üst)
19-24	0 %0.0	26 %81.3	6 %18.7
25-29	1 %1.4	64 %87.7	8 %10.9
30-34	0 %0.0	83 %91.3	8 %8.7
35-39	0 %0.0	39 %95.2	2 %4.8
40 ve üstü	0 %0.0	18 %94.8	1 %5.2
Toplam	1 %0.4	230 %89.9	25 %9.7

256 infertil kadının 17-OH progesteron serum seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde, gebeliğin olmadığı grupta; normal serum seviyesinde 146 kişi (%89.6), eşik değer üstü 17 kişi (%10.4), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; normal serum seviyesinde 49 kişi (%92.5), eşik değer üstü 4 kişi (%7.5), biyokimyasal gebelik grubunda; eşik değer altında 1 kişi (%3.7), normal serum seviyesinde 23 kişi (%85.2), eşik değer üstü 3 kişi (%11.1), spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 9 kişi (%90.0), eşik değer üstü 1 kişi (%10), ektopik gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 3 kişi (%100.0) tespit edilmiştir.

Tablo 36. 256 infertil kadındaki 17-OH progesteron serum değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	17-OH Progesteron		
	Eşik değer altı (0.10ng/ml ve alt)	Normal (0.11-2.00ng/ml)	Eşik değer üstü (2.01ng/ml ve üst)
Gebelik yok	0 %0.0	146 %89.6	17 %10.4
Term veya devam eden gebelik	0 %0.0	49 %92.5	4 %7.5
Biyokimyasal gebelik	1 %3.7	23 %85.2	3 %11.1
Abortus	0 %0.0	9 %90.0	1 %10.0
Ektopik	0 %0.0	3 %100.0	0 %0.0
Toplam	1 %0.4	230 %89.9	25 %9.7

256 infertil kadının DHEA-S serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 29 kişi (%90.6), eşik değer üstü 3 kişi (%9.4) , 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 2 kişi (%2.7), normal serum seviyesinde 69 kişi (%94.5), eşik değer üstü 2 kişi (%2.7), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altında 5 kişi (%5.5), normal serum seviyesinde 83 kişi (%91.2), eşik değer üstü 3 kişi (%3.3), 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 4 kişi (%9.8), normal serum seviyesinde 36 kişi (%87.8), eşik değer üstü 1 kişi (%2.4), 40 ve üstü yaş grubunda, eşik değer altı 1 kişi (%5.3), normal serum seviyesinde 18 kişi (%94.7) saptanmıştır.

Tablo 37. 256 infertil kadındaki DHEA-S serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	DHEA-S		
	Eşik değer altı (95.7mcg/dl ve alt)	Normal (95.8 - 410.2mcg/dl)	Eşik değer üstü (410.3mcg/dl ve üst)
19-24	0 %0.0	29 %90.6	3 %9.4
25-29	2 %2.7	69 %94.5	2 %2.7
30-34	5 %5.5	83 %91.2	3 %3.3
35-39	4 %9.8	36 %87.8	1 %2.4
40 ve üstü	1 %5.3	18 %94.7	0 %0.0
Toplam	12 %4.7	235 %91.8	9 %3.5

256 infertil kadının serum DHEA-S seviyelerinin gebelik gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; gebeliğin olmadığı grupta; eşik değer altında 5 kişi (%3.1), normal serum seviyesinde 156 kişi (%95.7), eşik değer üstü 2 kişi (%1.2), term veya devam eden gebeliklerin olduğu grupta; eşik değer altında 4 kişi (%7.5), normal serum seviyesinde 46 kişi (%86.8), eşik değer üstü 3 kişi (%5.7) , biyokimyasal gebelik grubunda; eşik değer altında 3 kişi (%11.1), normal serum seviyesinde 22 kişi (%81.5), eşik değer üstü 2 kişi (%7.4) , spontan abortus grubunda; normal serum seviyesinde 9 kişi (%90.0), eşik değer üstü 1 kişi (%10.0), ektopik gebelik grubunda; normal serum seviyesinde 2 kişi (%66.7), eşik değer üstünde 1 kişi (%33.3) vardır.

Tablo 38. 256 infertil kadındaki serum DHEA-S değerlerinin gebelik gruplarına göre dağılımı

Gebelik Durumu	DHEA-S		
	Eşik değer altı (95.7mcg/dl ve alt)	Normal (95.8 - 410.2mcg/dl)	Eşik değer üstü (410.3mcg/dl ve üst)
Gebelik yok	5 %3.1	156 %95.7	2 %1.2
Term veya devam eden gebelik	4 %7.5	46 %86.8	3 %5.7
Biyokimyasal gebelik	3 %11.1	22 %81.5	2 %7.4
Abortus	0 %0.0	9 %90.0	1 %10.0
Ektopik	0 %0.0	2 %66.7	1 %33.3
Toplam	12 %4.7	235 %91.8	9 %3.5

Hormonlar ve tiroid oto-antikorları ayrı ayrı gebelik kategorileri ve yaş gruplarına göre incelendiğinde Kruskal – Wallis istatistiksel analizine göre anlamlı veriler elde edilmiştir. Buna göre *FSH serum değerlerinin yaşla birlikte arttığı, 17-OH progesteron ve DHEA-S serum değerlerinin de yaşla birlikte azaldığı* tespit edildi. Gebelik kategorileri incelendiğinde ise hormonal değerler arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 39. Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile yaş grupları ve hormonal seviyelerdeki değişimin karşılaştırılması

Kruskal-Wallis Testi ^{a,b}											
	AntiTiroglobulin	AntiMikrozomal Antikor	T3	T4	TSH	FSH	LH	Prolaktin	s.testosteron	17-OH progesteron	DHEAS
Ki-Kare	2,122	1,176	2,037	4,490	4,295	15,553	5,085	7,006	2,778	16,017	17,970
df	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Anlamlılık	,713	,882	,729	,344	,368	,004	,279	,136	,596	,003	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grup Değişkeni: Yaş grupları

Tablo 40. Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile gebelik grupları ve hormonal seviyelerdeki değişimin karşılaştırılması

Kruskal-Wallis ^{a,b}											
	AntiTiroglobulin	AntiMikrozomal Antikor	T3	T4	TSH	FSH	LH	Prolaktin	s.testosteron	onyediOHprogesteron	DHEAS
Ki-Kare	4,811	1,843	4,809	4,921	1,473	2,760	4,335	6,463	1,971	4,657	3,048
df	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Anlamlılık	,307	,765	,307	,295	,831	,599	,363	,167	,741	,324	,550

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Gebelik

Tablo 41. Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş grup		Yaş	T3	T4	TSH	FSH	LH	Prolaktin	s.testosteron	17-OH Progesteron	DHEA-S
19-24	Sayı	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	Ortalama	22,94	3.0541	1.1413	2.3013	5.5669	6.3556	13.5703	1.5328	1.5406	235.2531
	Medyan	23,00	3.0750	1.1550	1.7900	4.8900	4.5600	13.1650	1.3750	1.2250	222.9000
	Std. Sapma	1,366	.34555	.13090	2.01638	3.77450	6.11839	4.69283	.76696	1.09979	100.70345
	Minimum	19	2.33	.88	.67	1.88	1.19	5.48	.20	.38	103.20
	Maksimum	24	3.72	1.42	11.74	25.36	31.90	24.35	3.06	5.07	488.00
25-29	Sayı	73	73	73	73	73	73	73	73	73	73
	Ortalama	27,21	3.1360	1.2038	2.2598	6.0270	4.8760	17.8596	1.5131	1.1545	239.9438
	Medyan	27,00	3.1500	1.2000	1.7300	5.7100	4.5000	14.2300	1.4350	1.1000	225.7000
	Std. Sapma	1,536	.37553	.21538	2.30779	2.52787	2.76771	12.12074	.66509	.58633	89.68767
	Minimum	25	2.13	.80	.10	.35	.05	5.49	.31	.05	81.00
	Maksimum	29	4.09	2.48	18.70	21.84	15.22	63.20	3.26	3.14	458.00
30-34	Sayı	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
	Ortalama	31,66	3.1164	1.1808	2.4396	6.0018	5.0288	16.5325	1.6499	1.2486	224.1374
	Medyan	32,00	3.0900	1.1600	1.8900	5.5500	4.3000	13.9200	1.2800	1.0700	206.0000
	Std. Sapma	1,276	.47255	.18878	2.53239	3.16134	2.73500	9.33870	1.09938	1.19374	106.45574
	Minimum	30	1.19	.87	.01	.79	1.17	3.92	.09	.23	61.50
	Maksimum	34	4.82	2.23	20.86	27.26	17.24	49.02	6.07	11.11	777.00
35-39	Sayı	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41
	Ortalama	36,61	3.1244	1.1437	2.3358	6.8834	4.6261	37.6339	1.5968	.9734	197.0683
	Medyan	37,00	3.0300	1.1300	1.9300	6.4000	3.9000	12.4700	1.3600	.8700	177.6000
	Std. Sapma	1,376	.53647	.15863	1.73601	5.06907	2.58924	154.16168	1.14521	.50931	99.69674
	Minimum	35	2.11	.70	.38	.30	.07	1.20	.18	.23	19.70
	Maksimum	39	5.74	1.50	10.72	35.98	15.72	1,000.00	5.62	2.60	431.30
40 ve üstü	Sayı	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Ortalama	42,05	3.0242	1.2037	1.5605	6.5747	3.6426	22.0263	1.1895	.7947	153.3737
	Medyan	42,00	3.1100	1.1900	1.3600	6.1200	3.9000	16.9200	1.3200	.6800	154.5000
	Std. Sapma	1,747	.31135	.22252	.90139	2.09701	1.26592	15.17170	.60758	.54251	52.01596
	Minimum	40	2.21	.87	.12	4.23	2.00	8.25	.12	.22	48.00
	Maksimum	46	3.49	1.72	3.60	13.16	6.07	66.13	2.39	2.49	258.50

Tablo 42. Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş grup		AntiTiroglobulin	AntiMikrozomal Antikor
19-24	Sayı	26	26
	Ortalama	103.7308	123.7173
	Medyan	2.3650	.4300
	Std. Sapma	489.13412	357.69319
	Minimum	.38	.01
	Maksimum	2,500.00	1,571.12
25-29	Sayı	52	52
	Ortalama	126.6454	59.9958
	Medyan	2.0750	.4700
	Std. Sapma	433.22213	270.05525
	Minimum	.52	.01
	Maksimum	1,931.84	1,912.08
30-34	Sayı	67	73
	Ortalama	132.3963	94.3901
	Medyan	2.5400	.6000
	Std. Sapma	499.88210	237.58960
	Minimum	.40	.01
	Maksimum	3,026.20	1,000.00
35-39	Sayı	28	27
	Ortalama	21.4107	59.4974
	Medyan	2.6150	.4700
	Std. Sapma	64.56244	142.86097
	Minimum	.21	.01
	Maksimum	319.43	460.02
40 ve üstü	Sayı	17	17
	Ortalama	52.2882	36.5353
	Medyan	1.8600	.4500
	Std. Sapma	125.57096	122.80030
	Minimum	.42	.15
	Maksimum	507.54	506.77

Tablo 43. Hormonların serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin gebelik gruplarına göre karşılaştırılması

Gebelik Grubu		T3	T4	TSH	FSH	LH	Prolaktin	s.testosteron	17-OH progesteron	DHEAS
Gebelik yok	Sayı	163	163	163	163	163	163	163	163	163
	Ortalama	3.0940	1.1760	2.2765	6.2152	4.8635	23.2099	1.4972	1.1916	215.1362
	Medyan	3.0900	1.1600	1.8100	5.5700	4.1600	14.5700	1.3300	1.0300	192.0000
	Std.Sapma	.44287	.18904	2.06021	3.78768	3.55563	77.67228	.91415	1.03115	88.79006
	Minimum	1.19	.70	.10	.30	.05	1.20	.09	.19	19.70
	Maksimum	5.74	2.48	20.86	35.98	31.90	1,000.00	6.07	11.11	488.00
Term veya devam eden gebelik	Sayı	53	53	53	53	53	53	53	53	53
	Ortalama	3.0723	1.2023	2.0907	6.2500	5.3149	16.2462	1.6487	1.1317	231.3660
	Medyan	3.0700	1.2000	1.6900	5.7500	4.3900	13.0700	1.5950	.9500	214.2000
	Std.Sapma	.33152	.20266	1.61616	2.98457	3.08718	10.29068	.91033	.75015	124.00915
	Minimum	2.52	.88	.02	3.47	1.51	5.35	.39	.27	61.50
	Maksimum	4.56	2.23	9.59	25.36	17.24	53.55	5.62	4.97	777.00
Biyokimyasal	Sayı	27	27	27	27	27	27	27	27	27
	Ortalama	3.1637	1.1252	3.0388	5.5385	4.8252	14.0370	1.6785	1.1344	223.0111
	Medyan	3.1400	1.1300	1.9000	5.4200	4.2800	11.8500	1.6200	.9200	191.6000
	Std.Sapma	.46772	.14998	3.80891	1.85063	2.30256	9.61493	1.14241	.65869	105.73163
	Minimum	2.13	.80	.74	1.75	2.25	4.00	.27	.05	67.20
	Maksimum	4.43	1.38	18.70	12.38	10.82	52.30	4.23	2.37	446.90
Abortus	Sayı	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ortalama	3.3990	1.2520	1.6893	6.2990	6.0000	13.9580	1.5900	1.4020	215.8600
	Medyan	3.2600	1.1750	1.5300	5.7850	4.7150	13.9600	1.3450	1.2400	202.5000
	Std.Sapma	.59962	.21540	.97789	2.38229	2.79578	4.72263	.82786	.38427	94.14248
	Minimum	2.59	1.05	.01	3.74	3.30	7.19	.46	.98	101.80
	Maksimum	4.82	1.73	3.08	11.04	11.88	22.87	3.13	2.07	458.00
Ektopik	Sayı	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Ortalama	3.0833	1.1033	1.7333	4.8533	3.7033	13.7000	1.7367	1.1167	308.3000
	Medyan	3.1400	1.0400	1.4700	5.2800	3.9200	9.4400	1.3300	1.0000	283.0000
	Std.Sapma	.18175	.10970	1.24605	1.34188	1.86447	8.34930	.95715	.52482	104.76674
	Minimum	2.88	1.04	.64	3.35	1.74	8.34	1.05	.66	218.50
	Maksimum	3.23	1.23	3.09	5.93	5.45	23.32	2.83	1.69	423.40

Tablo 44. Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin gebelik gruplarına göre karşılaştırılması

Gebelik Grubu		AntiTiroglobulin	AntiMikrozomal Antikor
Gebelik yok	Sayı	126	129
	Ortalama	72.0316	60.3156
	Medyan	2.0450	.4700
	Std.Sapma	301.30067	195.77731
	Minimum	.21	.01
	Maksimum	2,500.00	1,571.12
Term veya devam eden gebelik	Sayı	38	39
	Ortalama	113.5476	136.1138
	Medyan	3.0600	.6100
	Std.Sapma	506.25498	289.07956
	Minimum	.40	.01
	Maksimum	3,026.20	1,000.00
Biyokimyasal	Sayı	14	15
	Ortalama	259.7114	127.9133
	Medyan	1.8450	.3900
	Std.Sapma	655.42627	493.57498
	Minimum	.45	.01
	Maksimum	1,931.84	1,912.08
Abortus	Sayı	9	9
	Ortalama	289.8500	49.4556
	Medyan	7.6300	1.4400
	Std.Sapma	829.02724	139.87232
	Minimum	1.76	.18
	Maksimum	2,500.00	422.24
Ektopik	Sayı	3	3
	Ortalama	2.0367	.4967
	Medyan	2.2900	.5100
	Std.Sapma	.66711	.29023
	Minimum	1.28	.20
	Maksimum	2.54	.78

Öncelikle belirtilmelidir ki daha önce Cohen ve arkadaşlarının psikoloji bilim dalındaki bir çalışmaları için kullandığı ve korelasyon katsayısına göre gücünü belirleyen tablo aşağıdaki gibidir. Farklı bilim dallarında yüksek korelasyon için farklı değerlerin anlam ifade ettiği unutulmamalıdır (66).

Korelasyon	Negatif	Pozitif
Düşük (Zayıf)	-0.29 ve -0.10 arası	0.10 ve 0.29 arası
Orta derecede	-0.49 ve -0.30 arası	0.30 ve 0.49 arası
Yüksek	-0.50 ve -1.00 arası	0.50 ve 1.00 arası

Aşağıdaki hormonlar arasında korelasyon tablosundan dikkat çeken belli başlı durumlar şunlardır;

- **Yaş** ile FSH arasında düşük derecede pozitif , 17-OH progesteron ve DHEA-S arasında düşük derecede negatif korelasyon vardır.
- **Anti-Tiroglobulin** ile Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti Mikrozomal Antikor) arasında güçlü derecede pozitif, prolaktin ve DHEA-S arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.
- **Anti-TPO** ile Anti-Tiroglobulin ve TSH arasında güçlü derecede pozitif, sT4 arasında zayıf negatif korelasyon vardır
- **sT3** ile sT4 , LH ve 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
- **sT4** ile sT3 arasında zayıf pozitif, Anti-TPO arasında zayıf negatif korelasyon vardır.
- **TSH** ile anti-TPO arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.

- **FSH** ile yaş ve LH arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
- **LH** ile sT3 ve 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
- **Prolaktin** ile anti-tiroglobulin arasında zayıf negatif korelasyon vardır.
- **Serbest testosteron** ile DHEA-S arasında orta derecede pozitif korelasyon vardır.
- **17-OH progesteron** ile yaş arasında zayıf negatif, sT3, LH, Serbest testosteron ve DHEA-S arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
- **DHEA-S** ile yaş ve anti-tiroglobulin arasında zayıf negatif, 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif, serbest testosteron arasında orta derece pozitif korelasyon vardır.

Tablo 45. Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon

		Yaş	AntiTiroglobulin	AntiMikrozomal Antikor	T3	T4	TSH	FSH	LH	Prolaktin	s.testosteron	17-OH progesteron	DHEAS	
Spearman's rho	Yaş	Korelasyon Katsayısı	1,000	,008	,041	-,068	-,002	-,027	,185**	-,075	,053	-,081	-,205**	-,228**
		Sig. (2-tailed)	.	,894	,510	,275	,972	,667	,003	,230	,401	,198	,001	,000
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
AntiTiroglobulin	Korelasyon Katsayısı	,008	1,000	,627**	-,014	-,015	,156*	,025	,127*	-,179**	,076	-,011	-,180**	
		Sig. (2-tailed)	,894	.	,000	,817	,817	,013	,687	,042	,004	,229	,865	,004
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
AntiMikrozomalAntikor	Korelasyon Katsayısı	,041	,627**	1,000	-,069	-,178**	,258**	,023	,016	-,122	,158*	-,069	-,105	
		Sig. (2-tailed)	,510	,000	.	,271	,004	,000	,718	,797	,052	,012	,269	,094
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
T3	Korelasyon Katsayısı	-,068	-,014	-,069	1,000	,261**	-,048	-,018	,190**	-,111	,026	,192**	-,003	
		Sig. (2-tailed)	,275	,817	,271	.	,000	,446	,772	,002	,076	,684	,002	,964
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
T4	Korelasyon Katsayısı	-,002	-,015	-,178**	,261**	1,000	-,120	,091	,149*	-,050	-,060	,035	-,010	
		Sig. (2-tailed)	,972	,817	,004	,000	.	,055	,146	,017	,424	,343	,581	,875
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
TSH	Korelasyon Katsayısı	-,027	,156*	,258**	-,048	-,120	1,000	-,063	,075	,038	,043	,081	-,006	
		Sig. (2-tailed)	,667	,013	,000	,446	,055	.	,316	,230	,547	,491	,196	,921
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
FSH	Korelasyon Katsayısı	,185**	,025	,023	-,018	,091	-,063	1,000	,190**	,013	-,052	-,041	-,068	
		Sig. (2-tailed)	,003	,687	,718	,772	,146	,316	.	,002	,840	,409	,512	,281
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
LH	Korelasyon Katsayısı	-,075	,127*	,016	,190**	,149*	,075	,190**	1,000	-,025	-,062	,226**	-,066	
		Sig. (2-tailed)	,230	,042	,797	,002	,017	,230	,002	.	,693	,326	,000	,291
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
Prolaktin	Korelasyon Katsayısı	,053	-,179**	-,122	-,111	-,050	,038	,013	-,025	1,000	-,119	,039	,061	
		Sig. (2-tailed)	,401	,004	,052	,076	,424	,547	,840	,693	.	,059	,535	,332
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
s.testosteron	Korelasyon Katsayısı	-,081	,076	,158*	,026	-,060	,043	-,052	-,062	-,119	1,000	,169**	,381**	
		Sig. (2-tailed)	,198	,229	,012	,684	,343	,491	,409	,326	,059	.	,007	,000
		Sayı	255	255	255	255	255	255	255	255	255	255	255	255
onyediOHprogesteron	Korelasyon Katsayısı	-,205**	-,011	-,069	,192**	,035	,081	-,041	,226**	,039	,169**	1,000	,209**	
		Sig. (2-tailed)	,001	,865	,269	,002	,581	,196	,512	,000	,535	,007	.	,001
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256
DHEAS	Korelasyon Katsayısı	-,228**	-,180**	-,105	-,003	-,010	-,006	-,068	-,066	,061	,381**	,209**	1,000	
		Sig. (2-tailed)	,000	,004	,094	,964	,875	,921	,281	,291	,332	,000	,001	.
		Sayı	256	256	256	256	256	256	256	256	256	255	256	256

** .Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı (2-tailed)

* .Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı (2-tailed)

5.TARTIŞMA

İnfertiliteye neden olan endokrinolojik faktörler ve bunların yaş ve gebelik durumuna göre sıklıkları incelendiğinde, çalışmanın yapıldığı topluma, çalışmaya alınan hasta gruplarına, çalışmanın yapıldığı hastanenin hizmet düzeyine göre farklı sonuçlar alındığı ortaya çıkmaktadır.

Reproduktif çağda kadınlardaki hipotiroidizm prevalansı %2-4 arasında değişmekte olup genel olarak tiroid oto immünitesine (TOİ) bağlıdır (67,68). Hipotiroidizm sıklıkla menstrual bozukluklara ilişkilidir (24).

Krassas ve arkadaşları hipotiroidili kadınlarda oligomenore prevalansının %23 , kontrol grubunda ise %8 olduğunu saptayarak, menstrual anormalliklerin sıklığının artan serum TSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (27).

Hipotiroidizm aynı zamanda, azalmış koagulasyon faktör (Faktör 7,8,9 ve 11) üretimi nedeniyle menoraji ile de ilişkili olmaktadır (69). Bunun yanında tiroid hormonlarının kadın reproduktif sistemi ile ilgili sayısız etkileşiminin ovulatuvar disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. İnsan oositleri üstünde tanımlanmış tiroid hormon reseptörleri, LH, FSH ve β hCG ile sinerjistik etkileşime girerek progesteron salgısı ve trofoblastik diferansiyasyon gibi granülosa hücre fonksiyonlarına etki göstermektedir (70,71).

Cramer ve arkadaşları (30) serum TSH seviyelerini, IVF başarısızlığını tahmin etmede önemli bir parametre olarak göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre oositleri fertilizasyonda başarısız olan infertil kadınlarda TSH konsantrasyonları önemli derecede yüksekti. Bazı araştırmacıların TSH üst sınırını 2.5 mIU/L olarak

kabul etmek istemelerine karşın bu konuda endokrinologlar tarafından yeterli fikirbirliği oluşmamıştır (72) ve TSH için 2.5 mIU/L üst sınırı kullanan bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Günümüzde özellikle tiroid disfonksiyonuna yönelik araştırmalar sürmekte olup subklinik ya da aşık hipotiroidizmin ve tiroid oto antikorlarının infertiliteye etkisi üstüne bir çok çalışma gerçekleştirilmektedir. Subklinik hipotiroidizmin (SKH) gerçek prevalansını belirlemek zorlaşmaktadır çünkü çoğu kadın infertilite polikliniğine refere edilmeden önce tedavi almış olmakta, ayrıca araştırılan popülasyonun coğrafi konumuna göre büyük farklılık gösteren prevalans değerleri bulunmaktadır.

Poppe ve ark.ın bu konuda hem kendi hem de diğer çalışmaları topladığı değerlendirme verilerine göre; subklinik hipotiroidi tanısında, TSH için birçok farklı sınır değeri kullanılmıştır. Biz kendi çalışmamızda, günümüzde kabul edilen 2.5 mIU/L üst sınırını tercih etmemize rağmen yapılan birçok retrospektif ve prospektif çalışmada eşik değeri 4.5mIU/L ve üstü kabul edilmiştir.

İnfertil kadın hasta gruplarından yapılan çalışmalarda, Gerhard ve ark.ın (73) TRH stimülasyon testi ile yaptıkları çalışmada eşik değeri TSH > 20 mIU/L kabul edilmiş ve prevalans %43 (80/185) saptanmıştır. Ayrıca bazal TSH, LH ve serbest testosteron arasında da erken foliküler fazda pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Shalev ve ark. (74) yaptığı ve TSH eşik değerinin > 4.5mIU/L kabul edildiği retrospektif çalışmada subklinik hipotiroidi (SKH) prevalansı %0.7 (3/444) elde edilmiştir.

Grassi ve ark.(75) yaptığı prospektif çalışmada eşik değeri 4.5 mIU/L kabul edilmiş ve 129 kadının 6 sında SKH tespit edilmiştir. Bu çalışmada prevalans %4.6 saptanmıştır.

Raber ve ark.(76) kendi infertilite polikliniğine refere edilmiş 283 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 96 hastada SKH saptamış, prevalansı %34 bulmuştur. TSH'nin eşik değerinin 4 mIU/L kabul edildiği bu çalışmada ortaya çıkan bu yüksek prevalans değeri, çalışmanın yapıldığı polikliniğe spesifik yönlendirme şartlarına bağlanmıştır. Bu çalışmada takip sırasında %25 hasta konsepsiyon esnasında subklinik hipotiroidi olmasına rağmen gebe kalmıştır. Buna rağmen bu çalışma şunu da göstermiştir ki; medikal tedaviye rağmen hiçbir zaman normal bazal TSH serum seviyeleri elde edilemeyen hastalarda, normal TSH seviyeli hastalara göre daha az sıklıkla gebelik görülmektedir.

TRH stimülasyon testi kullanılan çalışmalarda SKH prevalansı daha yüksek bulunmaktadır. Bu durumun daha az sensitif TSH kitlerinin kullanıldığı eski çalışmalarda, TSH için alınan referans eşik değerlerin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki 256 olgudaki TSH'nin eşik üstü değerlerinin sıklığı ve yüzdesini dikkate aldığımızda, subklinik hipotiroidi prevalansı %26.6 elde edilmektedir. Literatürdeki daha önceki çalışmalara göre yüksek bir prevalans değeri bulunmasının, toplumsal bazlı farklılıklardan kaynaklanabileceği ve aynı zamanda eşik değerin 2.50 mIU/L ve üstü alınması nedeniyle de olabileceği unutulmamalıdır. (Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, günümüzde subklinik hipotiroidi tanısı için genel olarak kabul edilen 2.50 mIU/L TSH sınır değeri kullanıldı.)

Tiroid oto antikorları pozitifliği prevalansının kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat fazla olması, genetik faktörler, östrojen etkileri ve X kromozom anormalliklerine bağlanmıştır (77,78). Tiroid oto-immünitesi (TOİ), kadınların yaklaşık %5-20'sini etkileyen tiroid disfonksiyonunun temel nedenlerinden biri olmasına rağmen hiçbir hormonal bozukluğa yol açmadan da var olabilir.

TOİ'nin prevalansını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalardaki bilinçli ya da bilinçsiz yapılan taraflı hasta seçim mekanizması, değişken hasta popülasyonları, çalışmanın retrospektif veya prospektif olması, tiroid oto-antikorlarını ölçmek için kullanılan yöntemlerin farklılık göstermesi gibi nedenler elimizdeki verilerin yorumlanmasını zorlaştıran etkenlerden birkaçıdır.

Bazı çalışmalarda TOİ ve endometriozis arasındaki ilişki araştırılmıştır. Abalovich ve ark.(79) TOİ'li kadınlarda %25 olan endometriozis prevalansının kontrol grubunda %14 olduğunu saptamıştır.

Aynı şekilde Gerhard ve arkadaşlarının (80) endometriozis sıklığını araştırdığı çalışmasında, TOİ'li grubu kontrol grubu ile karşılaştırdığında sırasıyla %44'e %9 şeklinde bir oran tespit etmiş; endometriozis, otoantikorlar, endometrial antijenler ve NK hücre konsantrasyonlarının düşüşü ile ilişkili birçok farklı immünolojik etkenle ilişkili bulunmuştur (81).

İnfertilite ve TOİ arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada ise, Janssen ve ark.(82) polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların %27'sinde TOİ olduğunu ve kontrol grubunda bu oranın %8 olduğunu görmüştür. Araştırmacılara göre bu durumun, sendromun da karakteristik özelliği olan östrojen/progesteron oranının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Abalovic ve ark.(79) TOİ ve prematür ovaryen yetmezlik arasında, muhtemelen aynı otoimmünite etyolojisini paylaşımları ile ilgili bir ilişki olduğunu saptamıştır.

Toplumdan topluma değiştiği gözönüne alındığında ve bunun yanı sıra normal ve infertil hasta popülasyonları arasında farklı prevalans değerlerinin ortaya çıkacağı öngörüldüğünde tiroid oto-antikor yüksekliği prevalansının oldukça geniş bir aralığa sahip olması şaşırtıcı değildir (%5-20). Bizim olgularımızda sırasıyla 190 (Anti-tiroglobulin) ve 195 (Anti-tiroid peroksidaz) infertil kadın üstünden yapılan değerlendirme sonucunda, tiroid oto antikor pozitifliği için sırasıyla %14.2 ve %18.5 prevalans değerleri elde edilmiştir.

TOİ ve infertilitenin arasındaki ilişkileri açıklamak amacıyla öngörülen patolojik mekanizmalar oldukça spekülatif kalmaktadır. Çünkü ne hayvan modellerinde, ne de in-vitro yapılan çalışmalarda yeterli veri elde edilememiştir. Kadın infertilitesine neden olan mekanizmaların birçok farklı hastalıkla birlikteliği ve farklı düzeylerde etkileşimi net bir kanıt sunmak konusunda araştırmacıları zor durumda bırakmaktadır.

Hiperprolaktinemi en sık görülen hipotalamo hipofizer bozukluklardan biridir. Hiperprolaktinemi tipik olarak hipogonadizm ve infertilite ile seyreder. Makroadenom varlığında ise hastalar ek olarak, başağrısı ve görme defekleri ile başvururlar. Hiperprolaktinemi tespit edildiğinde, önce gebeliğin ve hipotiroidinin dışlanması ve daha sonra etyolojide bir sebep bulunamaması halinde idiopatik hiperprolaktinemi ön tanısıyla tedavi planlanması gerekmektedir. Hiperprolaktinemi prevalansı normal yetişkin kadın popülasyonunda %0.4 iken,

infertil kadın hasta popülasyonunda %9-17 dir. Aile planması kliniklerinde bu oran %5, erişkin yaşta başlayan amenoresi olan kadınlarda %9, polikistik overli kadınlarda ise %17 bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda hiperprolaktinemi prevalansı %7 olarak tespit edildi. Yaş grupları ve gebelik kategorileri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hipoprolaktinemi ender görülen ve genelde ilaçlara bağlı gelişebilen bir durumdur. Hipoprolaktinemide; serum ve foliküler sıvıda azalmış olan prolaktin, ovaryen folikül gelişiminin hızlanmasına, serum ve foliküler sıvıda östradiol artışına, luteal faz progesteron azalışına ve luteal faz yetmezliğine yol açarak, yani ovaryen fonksiyonları etkileyerek infertiliteye neden olabilir (84). Çalışmamızda sadece 1 kişide (%0.4) hipoprolaktinemi olduğu saptandı.

Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki oosit kalitesini ve fekunditesini etkileyen ovaryen yaşlanma kronolojik yaşlanmadan bağımsız olabilir (85,86). Günümüzde direkt olarak büyümeyen foliküllerin tespiti için bir in vivo yöntem yoktur ama indirekt metodlarla ovaryen rezerv belirlenebilir. USG ile antral foliküllerin sayısı ve ovaryen hacim ölçümü kullanılabilir.

Scott ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı çalışmada, 3.gün FSH seviyeleri ile implantasyon oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (87) ve FSH'nin ovaryen rezerv üstünde önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. Bazı yanıltıcı sonuçlar elde edilmesi üzerine sadece çok yüksek FSH serum değerlerinin dikkate alınması gerektiği zamanla ortaya çıkmıştır (88). Tek başına FSH yüksekliği fertilite tedavisini reddetmek için yeterli değildir ama ilerlemiş

anne yaşı ve yüksek FSH serum değerlerinin birlikteliği, ovaryen stimulasýona kötü cevap alınabileceğinin en büyük göstergesidir (88).

Prematür ovaryen yetmezlik (POY) 40 yaşından önce overin fonksiyonlarını kaybederek hipergonadotropik hipogonadizm ve amenore oluşması durumudur. Bu durumda bile %5-10 gebelik oluşabileceği unutulmamalıdır (89,90). Kadınların yaklaşık %1-5'i 40 yaşından önce POY yaşarlar. POY sıklığı 30 yaş altında %0.1, 20 yaş altında %0.01 dir. 30-50 yaşındaki kadınların incelendiği bir çalışmada POY prevalansının toplumda topluma değiştiği gözle çarpılmaktadır; sırasıyla %1.4 Afro- Amerikalılar, %0.5 Çinliler ve %0.1 Japonlar'daki prevalanslardır (91). Bizim çalışmamızda 40 yaş altı 237 kadının 25 tanesinde (%10.54) eşik değeri üstü (8.08 IU/L ve üstü) FSH değerleri olmasına karşın, POY açısından 20 IU/L gibi daha yüksek bir eşik değeri kabul edildiğinde sadece 4 hasta eşik değeri üstünde kalmakta ve %1.68 prevalans değeri elde edilmektedir.

Fonksiyonel hipotalamik amenore üreme çağındaki kadınların %5'inde görülür. Çalıştığımız infertil populasyon gözönüne alındığında FSH serum seviyesi için kabul ettiğimiz eşik değere göre hipogonadotropik hipogonadizmi olduğu belirlenen 8 hasta (%3.1) olmuştur. Çalışmamızdaki gebelik kategorileri ile FSH serum seviyelerinin yüksekliği veya düşüklüğü ile ilgili anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiş olsa da özellikle ileri maternal yaş ve yüksek FSH serum seviyelerine sahip hastalarda tedaviye yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca Kruskal – Wallis istatistiksel analizine göre yaşla birlikte FSH serum

seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği de çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlardan biridir.

Dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S), ACTH uyarısıyla adrenal bezlerden özellikle zona retikularisten salgılanır ve kadınlarda dolaşımda en fazla bulunan androjendir. Adrenalde üretilen ana androjen DHEA-S'tır ve adrenal patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılır. İnfertil çiftlerde androjen sekrete eden adrenal tümör özellikle hiperandrojenizm kliniği gösteren kadınlarda gözden kaçırılmaması gereken bir durumdur. Bu nedenle bakılan DHEA-S serum seviyelerinin 700 mcg/dl'den fazla olması (92) ileri görüntüleme tetkiklerinin yapılmasını gerektirir. Bizim çalışmamızda değerlendirilen 256 kadındaki DHEA-S serum seviyelerinde eşik değer kabul edilen 410.3 mcg/dl üstünde 9 kişi yer almaktadır ve adrenal tümör açısından tehlikeli sınır kabul edilen eşiği geçen sadece 1 kişi (777 mcg/dl) olduğu görülmektedir. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olarak, hiperandrojenizm kliniğini oluşturan etkenler arasında adrenal tümörün ne kadar nadir olduğuna bir örnek olmaktadır. Başka çalışmalarda da fonksiyonel olmayan ve adrenal insidentaloma olarak adlandırılan kitlelerin preavalansı %3-4 civarında iken androjen salgılayan ve genelde malign olan kitlelerin prevalansı (%0.2) çok daha düşük bulunmuştur (93,94,95).

Yaşla birlikte serum seviyelerindeki farklılık incelendiğinde yaşla birlikte anabolik hormonlardaki düşüş dikkat çekmekte ve DHEA, DHEA-S, testosteron, Büyüme Hormonu (GH), İnsülin Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) deki düşüşler katabolik /anabolik hormon oranını net bir şekilde yükseltmektedir (96). Çalışmamızda Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile yaş grupları arasında

yaptığımız değerlendirmeye dayanarak DHEA-S serum seviyelerinin yaşla birlikte anlamlı şekilde azaldığını belirledik. Aynı zamanda çalışmamızda, 17-OH progesteron serum seviyeleri de yaşla birlikte anlamlı şekilde azalmaktaydı. FSH'nın yaşla birlikte artış gösterdiği de daha önce belirtildi. Buna karşın serbest testosteron da dahil olmak üzere diğer hormonlarda ve oto-antikorlarda yaş ilişkili anlamlı bir azalma ya da artma saptanmadı.

Bazı araştırmacıların serbest testosteron ölçümünde kullanılan direkt immunoassay tekniğinde kesin olmayan bulgular elde edilebileceği yönünde çalışmaları mevcut olsa da (97) serum androjen artışının en sensitif göstergesi serum serbest testosteron seviyeleridir. İnfertil çiftlerde kadındaki klinik ve laboratuvar hiperandrojenizm bulguları tanıda ve tedaviyi yönlendirmede bize yarar sağlamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda, 256 infertil kadında bakılan serbest testosteron serum değerleri incelendiğinde, serbest testosteron infertil kadınların %5'inde normalden yüksek tespit edildi.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal steroidegenetik enzim defektinden kaynaklanan artmış adrenal androjen üretimi ile karakterizedir. En sık görülen formu 21-hidroksilaz eksikliğidir. Hiperandrojenizm ve infertilite ile başvuran kadınlarda non-klasik KAH'nın (geç başlangıçlı form) ekarte edilmesi gerekir. Amerikalı beyazlardaki ve İspanyol ırkındaki non-klasik KAH prevalansı %1-4 aralığındadır (98). Diğer ülkelerde bildirilen prevalans değerlerine bakıldığında; Kuzey İtalya'daki %0.3'ten, İsrail ve Hindistandaki %6-10'a kadar farklılık gösteren değerler elde edilmiştir (99,100). Toplumdan topluma farklılık gösteren non-klasik KAH prevalans değerleri özellikle İspanyol ırkı, Akdeniz

toplumları, Slav ırkı, Ashkenazi Yahudileri ve Yupic Eskimoları gibi yüksek riskli etnik gruplarda yüksek seviyede olup bu toplumlardaki infertil kadınlarda KAH'ın ekarte edilmesine özellikle dikkat edilmelidir.

Bizim çalışmamızda sabah foliküler faz 17 – OH progesteron değerlerine bakıldı. Bilinmektedir ki 200 ng/dl altındaki değerler KAH'ı ekarte ettirirken, 800 ng/dl üstündeki değerler tanıyı koydurur. Bu iki değer arasında bir değer elde edilmesi durumunda ise ACTH stimülasyon testi uygulanarak, 60 dakika sonraki 17-OH progesteron değerinin 1500 ng/dl üstünde olması non-klasik KAH tanısını koydurur.

Çalışmamızda 256 kadın hastanın 17-OH progesteron değerlerine baktığımızda eşik değer üstü 25 hasta olduğu görülmektedir. 1 ng/ml=100 ng/dl olduğundan hareketle sadece bir değer (1111ng/dl) 800 ng/dl nin üstündedir. Fakat 200 ng/dl eşik değerini baz aldığımızda, 25 hastanın bu değer üstünde serum değerleri olduğu (%9.76) ve bunların arasından da KAH çıkabileceği görülmektedir. Değerlendirilen hasta popülasyonunda ACTH stimülasyon testinin kimlere uygulandığı ve ne sonuç alındığına dair malesef ki elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışılan popülasyondaki KAH prevalans değerinin %0.4 - %9.7 aralığında olacağı ve 25 hastanın birçoğunda da PKOS'a bağlı 17-OH progesteron artışı bulunması ihtimalinin yüksekliğinden dolayı prevalansın en yüksek değer olan %9.7'ye yakın olmayacağı öngörülebilir.

17-OH progesteron seviyelerini yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda Kruskal Wallis analizine göre serum seviyelerinin yaşla birlikte anlamlı azaldığı tespit edildi.

Gebelik kategorileri ile 17-OH progesteron serum seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

6. SONUÇLAR

1-) 256 infertil kadın hastada serum tiroid oto antikorları, sT3, sT4, TSH, FSH, LH, Prolaktin , serbest testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S serum seviyeleri retrospektif olarak değerlendirildi.

2-) Serum TSH seviyeleri %26.6 olguda yüksekti ve bu olgular subklinik hipotiroidi prevalansını belirledi. Günümüzde sub-klinik hipotiroidi için kabul edilen eşik değerin 2.5 mIU/L olması ve çalışmamızda bu eşik değeri kullanmamız nedeniyle diğer çalışmalara göre daha yüksek subklinik hipotiroidi prevalansı tespit edildi. TSH seviyeleri %2.3 oranında eşik değerin altında kaldı.

3-) sT3 ve sT4 serum seviyeleri incelendiğinde eşik değeri geçenlerin oranı sırasıyla %5.1 ve %3.5, eşik değerin altında kalanların oranı sırasıyla %0.4 ve %0 idi.

4-) Tiroid oto antikorlarından anti tiroglobulin ve anti tiroid peroksidaz serum seviyeleri değerlendirildiğinde, sırasıyla %14.2 ve %18.5 oranında eşik değerin geçildiği görüldü.

5-) FSH %10.9 oranında eşik değerin üstü , %3.1 eşik değerin altı saptanmıştır. Buna karşın LH %3.9 eşik değerin üstü, %4.3 eşik değerin altı tespit edildi.

6-) Hiperprolaktinemi olguların %7 sinde mevcuttu. Hipoprolaktinemi ise %0.4 oranında saptandı.

7-) Serbest Testosteron serum seviyesi %5 olguda eşik değerin üstündeydi. 17-OH progesteron seviyesi %9.7 oranında eşik değerin üstünde, %0.4

eşik değeri altında idi . DHEA-S seviyesinin %3.5 oranında eşik değeri üstünde ve %4.7 oranında da eşik değeri altında olduğu saptandı.

8-) Gebelik kategorileri ile hiçbir hormonal değeri arasındaki ilişki anlamlı değildi.

9-) Yaş kategorileri ile hormonlar arasında anlamlı ilişkiler tespit edildi. FSH serum seviyelerininin yaşla birlikte arttığı, 17-OH progesteron ve DHEA-S seviyelerinin de yaşla birlikte azaldığı saptandı.

10-) Hormonlar arası korelasyon incelendiğinde; yaş ile FSH arasında zayıf pozitif, 17-OH progesteron ve DHEA-S arasında zayıf negatif ; anti-tiroglobulin ile anti-mikrozomal antikor arasındaki güçlü pozitif ve ayrıca DHEA-S ile serbest testosteron arasındaki orta derecede pozitif korelasyon en dikkat çekenler arasındadır.

7. KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, Fertil Steril 90(Suppl 5):S60, 2008.
2. WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111
3. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996; 65:503.
4. Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 2003; 79:577.
5. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003; 18:1959.
6. Slama R, Hansen OK, Ducot B, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Hum Reprod 2012; 27:1489.
7. Speroff L, Glass N. H. Kase R.G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. 2007: 84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133
8. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98:302.

9. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine* 2010; 263: 365–371.
10. Caronia LM, Martin C, Welt CK et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 215–225.
11. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 273–288.
12. Bergh T, Skarin G, Nillius SJ et al. Pulsatile GnRH therapy is an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. *Acta Endocrinologica* 1985; 110:440–444.
13. Webster J, Pistelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. *New England Journal of Medicine* 1994; 33: 904–909
14. Newell-Price J, Trainer P, Besser M et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 647–672.
15. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JDC et al. Menstrual abnormalities in Women with Cushing's Disease are correlated with Hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83: 3083–3088

16. Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR et al. The ovaries in Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1959; 261:775–780.
17. Ga Kaltsas, Korbonits M, Isidori AM et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2000; 53: 493–500.
18. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12:997–1001.
19. Thangaratinam S, Tan A, Knox E et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 9: 342. d2616.
20. Krassas GE, Poppe K & Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews* 2010; 31: 702–75
21. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1994; 40 ,641–644
22. Benson RC & Dailey ME. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surgery Gynecology & Obstetrics* 1955; 100: 19–26.
23. Tanaka T, Tamai H, Kuma K et al. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism* 1981; 30: 323–326.
24. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Journal of Postgraduate Medicine* 1993; 39: 137–141.

25. Sturgis SH, Lerman J & Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1952; 12: 846–855.
26. Ansell JE. The blood in the hypothyroidism. In Braverman LE & Utiger RD (eds.). *Werner and Ingbar's the thyroid: fundamental and clinical text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp. 821–825.
27. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1999; 50: 655–659.
28. Bohnet HG, Fiedler K & Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 2: 1278.
29. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K et al. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Human Reproduction* 1991; 6: 338–345.
30. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 20: 210–215.
31. Unuane et al. / *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (2011) 861–873
32. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 4133–4160.

33. Nermoen I, Husebye E, Svartberg J et al. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 453–459.
34. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency White PC, Speiser *Endocr Rev.* 2000;21(3):245.
35. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA, Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *New Engl J Med* 316:178, 1987.
36. Wilhelm D, Palmer S, Koopman P, Sex determination and gonadal development in mammals, *Physiol Rev* 87:1, 2007.
37. Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus AR, Sistermans EA, CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations, *J Clin Endocrinol Metab* 88:3852, 2003.
38. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, Thoren M, Nordenskjold A, Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Hum Reprod* 23:1607, 2008
39. Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M, Lee PA, Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: results of CYP21 molecular genetic analysis, *J Pediatr* 131:328, 1997

40. Speiser PW, White PC, Congenital adrenal hyperplasia, *New Engl J Med* 349:776, 2003.
41. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS, Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data, *J Clin Endocrinol Metab* 57:320, 1983
42. Arlt W, Willis D, Wild SH, et al the United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of Adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 5110–5121.
43. Albert E, Dalaker K, Jorde R et al. Addison's disease and pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 1989; 68:185–187.
44. Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L et al. Addison's disease in women is a risk factor for an Adverse pregnancy outcome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 5249–5257.
45. Martina M, Erichsen MM, Husebye ES et al. Sexuality and fertility in women with Addison's disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 9: 4354–4360.
46. Chuang CH, Velott DL & Weisman CS. Exploring knowledge and attitudes related to pregnancy and preconception health in women with chronic medical conditions. *Maternal and Child Health Journal* 2010; 14: 713–719.

47. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Human Reproduction* 2004; 19: 41–47.
48. Balen AH, Laven JS, Tan SL et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update* 2003; 9: 505–514.
49. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction* 2010; 25: 544–55
50. Adams J, Polson DW & Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British Medical Journal* 1986; 293: 355–359.
51. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion, *Endocr Rev* 16:322, 1995.
52. Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 90:1720, 2005.
53. Doi SA, Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews, *Clin Med Res* 6:47, 2008.

54. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D, Insulin action in the normal and polycystic ovary, *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:361, 1999.
55. Carmina E & Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *American Journal of Medicine* 2001; 111:602–606.
56. Brassard M, AinMelk Y & Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Medical Clinics of North America* 2008; 92: 1163–1192. 48. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50:295–304
57. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50:295–304
58. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction* 1998; 13: 1502–1505.
59. Legro RS, Barnhart HX et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 551.
60. Moll E, Bossuyt PMM et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *British Medical Journal* 2006; 332: 1485–1489.

61. Papanikolaou E, Verpoest W, Fatemi H et al. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertility and Sterility* 2010; 95: 1174–1177.
62. Al-Sunaidi M, Tulandi T, Holze H et al. Repeated pregnancies and live births after in-vitro maturation treatment. The combination IVM-ICSI may avoid completely the OHSS risk in PCOS patients. *Fertility and Sterility* 2007; 87(1212): e9–12
63. De Vos M, Devroey P & Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376: 911–921.
64. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–1410.
65. Kuwayama M, Vajta G, Kato O et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive Biomedicine*
66. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum
67. Poppe K and Glinoer D (2003) Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 9: 149–161
68. Allan WC et al. (2000) Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7: 127–130

69. Ansell JE (1996) The blood in hypothyroidism. In Werner SC and Ingbar SH, *The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text*, 821–825 (Eds Braverman LE and Utiger RD). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
70. Maruo T et al. (1991) Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol* 125:58–66
71. Wakim AN et al. (1993) Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 59: 1187–1190
72. Andersen S et al. (2002) Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1068–1072
73. Gerhard I et al. (1991) Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 6: 338–345
74. Shalev E et al. (1994) Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 171: 1191–1192
75. Grassi G et al. (2001) Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* 15: 389–396
76. Raber W et al. (2003) Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 18: 707–714

77. Tomer Y and Davies TF (2003) Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes:from gene mapping to gene function. *Endo Rev* 24:694–717
78. Prummel MF et al. (2004) The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 150:605–618 33
79. Abalovich M et al. (2007) Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility.*Gynecol Endocrinol* 23: 279–283
80. Gerhard I et al. (1991) Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 6: 338–345
81. Matarese G et al. (2003) Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 9: 223–228
82. Janssen OE et al. (2004) High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycysticovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 150: 363–369
83. Biller BM,Luciano A,Crosignani PG et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12): 1075-1084
84. Kauppila A, Martikainen H, Puistola U, Reinilä M, Rönnerberg L Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oulu, Finland.,*Fertility and Sterility* [1988, 49(3):437-441]
85. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Keay SD, Jenkins JM. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod.* 2002;17(8):101–6.

86. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:101
87. Scott RT et al. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1989;51:651–4.
88. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Updat*. 2006;12:685–718
89. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF, Jr., A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea, *J Clin Endocrinol Metab* 81:3615, 1996.
90. Van Kasteren YM, Schoemaker J, Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy, *Hum Reprod Update* 5:483, 1999.
91. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N, Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition, *Hum Reprod* 18:199, 2003
92. Kamilaris TC, DeBold CR, Manolas KJ, Hoursanidis A, Panageas S, Yiannatos J, Testosterone secreting adrenal adenoma in a peripubertal girl, *JAMA* 258:2558, 1987.

93. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM, Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective, *Surgery* 110:1014, 1991.
94. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M, Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series, *J Endocrinol Invest* 29:298, 2006.
95. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism
96. Seeman TE, Robbins RJ. Aging and hypothalamic–pituitary–adrenal response to challenge in humans. *Endocrine Reviews* 1994;15(2):233–60.
97. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A, Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods, *J Clin Endocrinol Metab* 89:525, 2004 Associates
98. Speiser PW, White PC, Congenital adrenal hyperplasia, *New Engl J Med* 349:776, 2003
99. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D, Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts, *J Clin Endocrinol Metab* 78:810, 1994.
100. Speiser PW, Dupont B, Rubenstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI, High frequency of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency, *Am J Hum Genet* 37:650, 1985.

8. ÖZET

İNFERTİL KADINLARDA ENDOKRİN PROBLEMLERİN SIKLIĞI

Arş. Gör. Dr. Can GÜNAY

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıfat GÜRSOY

Birçok endokrin patoloji normal ovaryen fonksiyonu bozarak infertiliteye sebep olabilir. İnfertil kadın değerlendirilirken, organik ve fonksiyonel (endokrinolojik) patolojiler birlikte düşünülmeli ve buna göre hareket edilmelidir. Bu çalışmada, infertilite polikliniğimize başvuran infertil kadınlarda özellikle anovulasyona ve ovaryen disfonksiyona yol açan endokrin problemlerin sıklığının epidemiyolojik olarak belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniğine Ocak 2012 – Temmuz 2013 arasında başvuran 256 infertil kadın hastanın sT3, sT4, TSH, FSH, LH, prolaktin, serbest testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S serum seviyeleri, 190 hastanın anti-tiroglobulin, 195 hastanın anti-tiroid peroksidaz (anti mikrozomal antikor) serum seviyeleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Serum serbest T3-T4 seviyeleri normal aralıkta olup, TSH seviyeleri yüksek olan olguların yüzdesi %26.6 idi ve bu olgular subklinik hipotiroidi prevalansını belirledi. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda daha yüksek prevalans değeri elde edildi. (Bunun en önemli nedeni, TSH'nin subklinik hipotiroidi tanısı için eşik değerinin günümüzde 2.5 mIU/L kabul edilmesi ve bizim de bu değeri kullanmamızdır.) TSH seviyeleri %2.3 oranında eşik değerin altında kaldı. sT3 ve sT4 serum seviyeleri incelendiğinde eşik değeri geçenlerin oranı sırasıyla %5.1 ve %3.5 idi; eşik değerin altında kalanların oranı da sırasıyla %0.4 ve %0 idi. Tiroid oto antikorlarından anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz (anti-mikrozomal antikor, anti-TPO) serum seviyeleri değerlendirildiğinde sırasıyla %14.2 ve %18.5 oranında eşik değerin üstünde

oldukları görüldü. FSH serum seviyeleri %10.9 oranında eşik değerin üstünde, %3.1 eşik değerin altında saptandı. Buna karşın LH serum seviyeleri %3.9 eşik değerin üstü, %4.3 eşik değerin altı tespit edildi.

Hiperprolaktinemi olguların %7'sinde mevcuttu. Hipoprolaktinemi ise %0.4 oranında saptandı. Serbest testosteron serum seviyesinin %5 oranında eşik değerin üstünde olduğu görüldü. 17-OH progesteron seviyesi %9.7 oranında eşik değerin üstünde, %0.4 eşik değerin altında idi . DHEA-S seviyesinin ise %3.5 oranında eşik değerin üstünde ve %4.7 oranında da eşik değerin altında olduğu saptandı.

Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile değerlendirildiğinde gebelik kategorileri ile hiçbir hormonal değerin arasındaki ilişki anlamlı değildi. Yaş kategorileri ile bazı hormonlar arasında anlamlı ilişki tespit edildi. FSH serum seviyesinin yaşla birlikte arttığı, 17-OH progesteron ve DHEA-S seviyelerinin de yaşla birlikte azaldığı belirlendi.

Spearman testi ile hormonlar arası korelasyon incelendiğinde; yaş ile FSH arasında zayıf pozitif, 17-OH progesteron ve DHEA-S arasında zayıf negatif , anti-tiroglobulin ile anti-mikrozomal antikor arasındaki güçlü pozitif ve DHEA-S ile serbest testosteron arasındaki orta derecede pozitif korelasyon dikkat çekti.

Kadınlardaki endokrin problemler, ovaryen fonksiyon bozukluğu ve infertilite ile sık birliktelik gösterir. Endokrin sistem fertilite ile devamlı bir etkileşim içerisinde. Sonuç olarak hangi endokrin patolojinin daha sık infertiliteye yol açtığı ya da daha önce infertilite ile ilişkisiz gibi görünen bir endokrin patolojinin ilişkili olabileceği belirlenirse buna spesifik tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilip daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranları elde edilebilir.

9. SUMMARY

THE PREVALENCE OF ENDOCRINE DISORDERS IN INFERTILE WOMEN

Many endocrine disorders disrupt ovarian function causing infertility. When evaluating infertile women organic and functional (endocrinological) pathologies should be considered together. In this study, we aim to determine the prevalence of endocrine disorders which causes anovulation in the women who referred to our fertility polyclinic.

The infertile women who referred to our Obstetrics & Gynecology Department fertility polyclinic between January 2012 and July 2013 were evaluated for endocrine disorders. The serum levels of f-T3, f-T4, TSH, FSH, LH, prolactin, f-testosterone, 17-OH progesterone, DHEA-S in 256 women; and also serum levels of anti-thyroglobulin in 190 women and serum levels of anti-thyroid peroxidase in 195 women were evaluated retrospectively.

The free T3-T4 serum levels were normal and 26.6% of the cases were above the upper limit of TSH. These cases showed us the prevalence of subclinical hypothyroidism. Compared to other studies, a higher prevalence value was detected in our study. (The most important reason for the high prevalence of SCH in our study is that we used the 2.5 mIU/L threshold limit of TSH, which is accepted for the diagnosis of subclinical hypothyroidism nowadays.) 2.3% of the TSH levels were below the threshold. 5.1% of fT3 and 3.5% of fT4 levels were above the threshold limit and 0.4% and 0% respectively were below the threshold limit. 14.2% of anti-thyroglobulin and 18.5% anti-thyroid peroxidase levels were above the threshold limit. 10.9% of serum FSH were above, 3.1% were below the threshold limit. However, 3.9% of serum LH were above and 4.3% were below the threshold limit.

Hyperprolactinemia was present in 7% of cases. Hypoprolactinemia revealed 0.4%. In 5% of the women free testosterone serum level was found to be above the threshold value. In 9.7% of them 17-OH progesterone serum level was found to be above the threshold and for 0.04% below the threshold limit. In 3.5%

of the patients DHEA-S serum level was found to be above the threshold and 4.7% below the threshold.

When evaluated by Kruskal-Wallis statistical analysis, no statistically significant relation was detected between pregnancy categories and any hormonal value. Some significant relationships are found between age categories and some hormones. It is determined that serum FSH level increases with age whereas DHEA-S and 17-OH progesterone levels decrease.

When the correlation between hormones is analyzed by Spearman test; weak positive correlation between age and FSH, weak negative correlation between 17-OH progesterone and DHEA-S, strong positive correlation between anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase, moderate positive correlation between DHEA-S and f-testosterone were detected.

Endocrine disorders in women often occur together with ovarian function disorder and infertility. Endocrine system is in a continuous interaction with fertility. In conclusion, if the endocrine pathology which causes infertility more can be detected or an endocrine pathology previously not linked to infertility can be proved to be influential on infertility, specific diagnosis and treatment can be developed and higher rates of pregnancy and live birth can be obtained.

10. EKLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Can GÜNAY
Baba Adı	Süleyman
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 21.01.1981
Diploma Tarihi / Diploma No	13.03.2008 / Dip No: 3937 Dip Tesat No: 139163
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üni. Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 10
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI : infertil kadınlarda Endokrin Problemlerin Sıklığı

JÜRİ KARARI : Tezi başarılı bulunmuş olup sınava
girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Mehmet Ali ONAN
T.C. Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Dip. No: 3937

ÜYE
Prof. Dr. Rıfat GÜRSÖY
T.C. Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Dip. No: 3937

ÜYE

Prof. Dr. Mesut ÖKTEM
T.C. Gazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Dip. No: 11010
Dip. Tesat No: 64241

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Can

Soyadı : GÜNAY

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 21.01.1981

Eğitimi:

1- Ankara Beytepe 60.Yıl İlköğretim Okulu

2- Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

3- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili:

İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

TJOD (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

FMF (Fetal Medicine Foundation)

Bilimsel Etkinlikleri:

Aarhus University Regional Hospital of Randers Kadın Hastalıkları ve Doğum

Bölümünde Observer