

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

**İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA DÜŞÜK OVER REZERVİNİN TİROİD
OTOANTİKORLARI VARLIĞI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Günel YAGUBOVA

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Mehmet ERDEM

ANKARA
MART 2016

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ERDEM' e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Anıl ONAN'a, tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Nuray BOZKURT'a, çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları olan tüm saygı değer hocalarıma, hayatımın her anında yanımda olan ve her konuda bana destek ve yardımcı olan eşim Dr. İsmail BARUT'a, sevgili aileme ve değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Günel YAGUBOVA

KISALTMALAR

IVF	:İn vitro fertilizasyon
ICSI	:Intracytoplasmic Sperm Injection
FSH	:Follicle Stimulating Hormone
E2	:Estradiol
AMH	:Anti-Müllerian Hormon
AFC	:Antral Follicle Count
POR	:Poor Ovarian Response
Anti-T	:Anti-Tiroglobulin
Anti-TPO	:Anti-tiroid Peroksidaz
YÜT	:Yardımcı Üreme Tekniği
HSG	:Histerosalpingografi
GAST	:GnRH-agonist stimulasyon testi
EFORT	:Eksojen FSH Ovaryen Rezerv Testi
KOH	:Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon
TTB	:Tekrarlayan Tüp Bebek Başarısızlığı
TOI	:Tiroid Otoimmünitesi
PZP	:Parsiyel Zonal Diseksiyon
SuZI	:Subzonal Sperm Enjeksiyonu
GIFT:	:Gamete Intrafallopian Transfer
ZIFT :	:ZygoteIntrafallopian Transfer
POY	:Prematür Ovaryen Yetmezlik

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.İnfertilite	4
2.1.1. Tanı ve insidansı	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.2. Kadın İnfertilitesi.....	5
2.2.1. Tuba-peritoneal Faktör	6
2.2.2. Endometriozis	6
2.2.3. Uterin Faktör	6
2.3. Erkek İnfertilitesi	7
2.3.1. Semen Analizi.....	7
2.4. Açıklanamayan İnfertilite	8
2.5. Over Rezerv Testleri.....	10
2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri.....	11
2.6.1. İn vitro Fertilizasyon.....	12
2.7. İnfertilite ve Otoimmünite	13
2.7.1. Otoimmünite Kavramı.....	13
2.7.2. Kadınlarda Reprodüktif Otoimmün Bozukluk	14
2.7.3. Prematür Ovaryen Yetmezlik	15
2.8. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit).....	16
2.8.1. Tiroid Otoimmünitesi ve İnfertilite	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Yöntemler	20
3.2. Çalışma Protokolü	22
3.3. İstatiksel Analiz	22
4. BULGULAR	22
4.1. Genel Veriler	22
4.2. Popülasyonun Over Rezerv Verileri	26
4.3. Popülasyonun Genel Gebelik Verileri	27
4.4. Popülasyonun Tiroid Verileri.....	27

4.4.1. Tiroid Otoantikorları ile Over Rezervi İlişkisi.....	28
4.4.2. Tiroid Otoantikorlarının Gebelik Sonuçlarına Etkisi	31
4.4.3. Hipotiroidinin Gebelik Sonuçlarına Etkisi.....	32
5. TARTIŞMA.....	34
6. ÖZET.....	41
7. ABSTRACT	43
8. KAYNAKLAR.....	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlanma ile kadınlarda yumurta kalite ve sayısında azalmaya bağlı olarak reproduktif fonksiyonda da azalma olur. Fetal hayatta germ hücreleri overlere göçerek nihai oosit havuzunu oluşturur. 20. gebelik haftasından sonra primordial folikül sayısı atreziden dolayı azalır; sonuçta menarşe kadar yaklaşık 500.000 primordial folikül kalır. Daha sonra FSH uyarısıyla küçük miktarda primordial folikül, folikül havuzunu terk ederek folikülogenez yoluna girer. Kadının yaşlanmasıyla folikülogeneze girecek olan primordial folikül tükenir ve menopoz dönemi başlar.

Over rezervi; overin fonksiyonel kapasitesini, oositlerin sayı ve kalitesini ifade etmektedir. Günümüzde kullanılan over rezerv testleri biyokimya belirteçleri (bazal FSH, E2, AMH, inhibin B) ve erken menstrüel fazda ultrason (antral folikül sayısı) değerlendirilmesi ile yapılır.

İVF tedavisi alan hastalarda toplanan oosit sayısı tedavi başarısını belirleyen en önemli faktördür. Over rezervi gonadotropinlerle (ekzojen veya endojen) uyarılabilecek folikül havuzunu ifade eder. İVF tedavilerinde; zayıf ovaryen yanıtın altında kötü over rezervi yatmaktadır. Kötü over yanıtı olan hastalarda gebelik oranları düşmektedir. Kötü over yanıtının tanımı ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Bologna kriterlerine göre:

- Yaş ≥ 40 veya
- kötü over yanıtının (poor ovarian response) için diğer risk faktörlerin varlığı:

- Daha önce konvansiyonel stimulasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi
- **Anormal over rezerv** testi varlığı (AFC < 5-7 veya AMH < 0,5-1,1 ng/ml)

Bu kriterlerden **enaz ikisinin** varlığı kötü over rezervini göstermektedir.

Üreme çağındaki kadınlarda hipotiroidi insidansı % 2-4. En sık nedeni tiroidin otoimmun hastalığıdır. Tiroid otoimmun hastalığının en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Overler organ spesifik ve non spesifik otomimmun hastalıklarda hedef organdır. Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditin over disfonksiyonu ve over rezervinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Tiroid otoimmün hastalıkları ve ovaryen rezerv arasında ilişkiyi araştıran çok az çalışma vardır. Polyzos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 4894 infertil kadında benzer günlerde serum AMH, FT4, TSH ve anti-TPO değerleri bakılmıştır. Düşük, normal ve yüksek ovaryen rezervli kadınlar arasında anti-TPO pozitifliği prevalansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük ovaryen rezervin gerçek nedenine yönelik analizde genetik nedenli (Turner sendromu, FMR1 mutasyonu, karyotip anomalileri veya dengesiz translokasyon) düşük over rezervine sahip kadınlarda klinik ve subklinik hipotiroidizm prevalansı yüksek bulunmuştur⁶⁴.

Tüten ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 32 premenopozal levotiroksin tedavisi alan Hashimoto tiroiditli 18-45 yaş aralığında hasta grubuyla 49 sağlıklı grup karşılaştırılmıştır. İki grupta antral folikül sayısı bakımından belirgin fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda Hashimoto tiroiditli hasta grubunda over rezervinde bozukluk izlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda Hashimoto tiroiditli

hastalarda serum AMH değeri yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak Hashimoto tiroiditi ve polikistik over sendromunun ortak etyolojiyi paylaşması olarak gösterilmiştir⁶⁵.

Bu çalışmanın amacı in vitro fertilizasyon tedavisi alan hastalarda düşük over rezervinin tiroid otoantikorları ile ilişkisinin incelenmesi ve tiroid otoantikor varlığının İVF tedavisinde gebelik sonuçlarına etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnfertilite

2.1.1. Tanı ve insidansı

İnfertilite belirgin fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik etkileri olan global bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfertilite; bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumunu ifade eder. Genelinfertilite insidansı %10-15 olarak bildirilmiştir. Fekundabilite, bir menstrüel siklуста gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde %20-25 olarak bildirilmiştir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır¹. İnfertilite insidansı, 20-24 yaş arası %6 iken, 35 yaş üstünde %30'lara kadar çıkmaktadır². Son otuz yılda infertilite insidansı değişmeden kalmıştır. Ancak infertilite değerlendirme ve tedavisinde bu süre içinde önemli ilerlemeler olmuştur. Başlıca infertilite nedenleri erkek faktör (%35), tubal ve pelvik faktör (%35), ovulatuvar disfonksiyondur (%15); geriye kalan %15' in de ise yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamadığı için açıklanamayan infertilite olarak tanımlanan gruba dahil edilmişlerdir³.

Açıklanamayan infertilite; bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerde yapılan tanısal testler sonucu herhangi bir nedeninin bulunamaması durumudur^{4,5}. Açıklanamayan infertilitenin ortalama insidansı infertilite nedenleri içinde %15 olarak bildirilmektedir^{4,5,6}. Açıklanamayan infertilitenin insidansının kullanılan tanısal kriterlerin farklı olmasına bağlı olarak %10-30 arasında değiştiği bildirilmiştir^{5,6}. Açıklanamayan infertilite hastalarında siklus başına fekunditenin fertil çiftlere göre belirgin azaldığı ve uzadığı

bilinmektedir. Açıklanamayan infertil çiftlerde değişik tedavi şekillerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir incelemede tedavi edilmeyen çiftlerde siklus başına spontan fekundite ortalaması randomize olmayan çalışmalarda %1,8 randomize çalışmalarda ise %3,8 olarak bildirilmektedir. Kadına ait infertilitenin iyi tanımlanmış nedenleri arasında endometriozis, tubal faktör ve ovulatuvar disfonksiyon (OD) yer almaktadır⁸.

2.1.2. Etiyoloji

Son 30 yılda infertilite insidansı değişmeden kalmıştır. Ancak infertilite değerlendirme ve tedavisinde bu süre içinde önemli ilerlemeler olduğu görülmüştür. Başlıca infertilite nedenleri; erkek faktörü (%35), tubal ve pelvik faktör (%35), ovulatuvar disfonksiyon (%15), açıklanamayan infertilite (%15) olarak bildirilmiştir⁹.

2.2. Kadın İnfertilitesi

Kadın ait infertilitenin değerlendirilmesinde; infertilite süresi, varsa önceki gebelikler, daha önce kullanılan kontrasepsiyon metodları, menstrual siklus düzeni ve özellikleri, dismenore, cinsel ilişki sıklığı, mevcut tıbbi hastalıklar, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık veya seksüel yolla bulaşan hastalıklar ve daha önce geçirilmiş operasyonların sorgulanması gerekmektedir. Artan yaş ile birlikte fertilitenin azaldığı, klinik olarak fark edilen gebelik kaybı insidansının artmakta olduğu görülmüştür.

YÜT (Yardımcı Üreme Teknikleri) ile elde edilen başarı oranları yaş arttıkça azalmaktadır. Yaşlı kadınlarda genç yaştaki kadınlara oranla elde edilen oosit ve embriyo sayısı düşük, embriyo bölünme oranları, embriyo bölünme hızı daha yavaş ve implantasyon oranları daha düşük bulunmuştur^{10,11}.

2.2.1. Tuba-peritoneal Faktör

Tuba-peritoneal faktör infertilite nedenleri arasında sık karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle özellikle pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, septik abortus, rüptüre apandisit, tubal cerrahi veya ektopik gebelik tubal hasar olasılığını düşündürmelidir. Tuba-peritoneal faktör kadın infertilitesinin %20-40'dan sorumludur. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında bugün kabul edilen altın standart laparoskopidir^{12,13,14}.

Tuba-peritoneal faktörün değerlendirilmesinde HSG ve laparoskopi önemlidir. HSG ile uterin kavite ve tubal lümen değerlendirilirken, laparoskopi ile endometriozis, adezyon, ve over patolojilerini de içeren pelvik anatomi hakkında ayrıntılı bilgi sağlanabilmektedir.

Modern Yardımcı Üreme Teknikleri çerçevesinde, cerrahi tedavi seçenekleri giderek önemini kaybetmekte ve İVF ile elde edilen gebelik oranları artmaktadır. Bununla birlikte cerrahi ile oluşan gebelik oranları %10-35 arasındadır. Ektopik gebelik riski (%5-20) cerrahi sonrası daha yüksektir¹⁵.

2.2.2. Endometriozis

2.2.3. Uterin Faktör

Fertiliteyi olumsuz olarak etkileyen uterin faktörler; konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, intrauterin adezyonlar, etkisi net olmayan endometrial polipler ve fonksiyonel anormallik olarak kronik endometrittir. Uterin kavitenin değerlendirilmesinde transvaginal ultrasonografi veya sonohisterografi, histerosalpingografi ve histeroskopi temel yöntemlerdendir.

2.3. Erkek İnfertilitesi

Geçmişte kadın faktörü ilginin odak noktasıydı ve erkekten kaynaklanan faktörler infertilitenin nadir rastlanan nedenlerinden biri olduğu düşünülürdü. Günümüzde infertil çiftlerin %30-50' sinde erkekteki anormalliklerin tek neden olduğu; %20' sinde ise önemli bir etken olduğu bilinmektedir¹⁶. Üreme çağındaki erkeklerin %6' sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %90' ında da bozulmuş bir spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon sperm yapımı olmaktadır^{17,18}. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) semen incelemelerinin standardizasyonuna duyulan ihtiyaç nedeniyle ilk kez 1980' den başlayarak 1987, 1992 ve 2002' de "İnsan semeni ve insan semeni servikal mukus etkileşimlerinin incelenmesi" için laboratuvar el kitabını yayınlamıştır. Ancak androloji biliminin hızlı gelişimi ve semen analizlerinde standardizasyona verilen önem arttıkça, yeni bir değerlendirme yapılarak beşinci baskı çıkartılmıştır^{19,20}.

2.3.1. Semen Analizi

Semen analizinin değerlendirilmesi erkek infertilitesinin laboratuvar değerlendirmesinin en önemli bölümüdür. Hastalara 2-3 günlük cinsel perhiz gerekliliği vurgulanmalıdır. Spermogramda belirlenen anormalliklerin bazılarının fertilite üstüne belirgin bir etkisi gözlenmezken, morfoloji ve motilitedeki anormallikler başlı başına tedaviyi yönlendirici rol oynayabilmektedir²¹. Semen analizinin sonuçlarını etkileyebilecek bazı faktörler¹⁹;

- Ejakulatın toplanması
- Aksesuar bezlerin aktivitesi

- Cinsel perhiz süresi
- Testis boyutları

Tablo 1:DSÖ 2010 Semen analizi için en düşük referans değerler (%5 persentil ve %95 güvenlik aralıkları)

Parametreler	Alt referans sınırı
Semen hacmi (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶)	15 (12-16)
Toplam motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (yaşayan sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal form, %)	4 (3,0-4,0)
Ph	≥ 7,2

NP: Nonmotil, PR: Progressive motilite

Semen değerleri bu aralıklarda olmayan erkekler fertil olabileceği gibi referans değerlere göre normal olan bir erkekte de infertilite görülebilir.

2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite; bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerde yapılan tanısal testler sonucu herhangi bir nedeninin bulunamaması durumudur. Açıklanamayan infertilitenin ortalama insidansı infertilite nedenleri içinde %15 olarak bildirilmektedir. Açıklanamayan infertilite insidansının kullanılan tanısal kriterlerin farklı olmasına bağlı olarak %10-30 arasında değiştiği bildirilmiştir²². Açıklanamayan infertilite hastalarında siklus başına fekunditenin fertil

çiftlere göre belirgin azaldığı ve uzadığı bilinmektedir. Açıklanamayan infertil çiftlerde değişik tedavi şekillerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir incelemede tedavi edilmeyen çiftlerde siklus başına spontan fekundite ortalaması randomize olmayan çalışmalarda %1.8, randomize çalışmalarda ise % 3.8 olarak bildirilmektedir⁷.

Açıklanamayan infertilite tanısı konabilmesi için tam bir infertilite araştırılması yapılmalıdır. Tanı için çeşitli çalışmalarda farklı tanısal işlemler önerilmesine rağmen hangi testlerin daha önemli ve gerekli olduğuna dair bir görüş oluşmamıştır.

Yukarıda belirttiğimiz infertilite nedenleri dışında tiroid hormon bozukluklarının da üremeye birçok yönü ile etki ettiği bulunmuştur. Hipo-hipertiroidinin normal over fonksiyonlarını ve gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir²³. Tiroid fonksiyon testlerindeki minimal değişikliklerin ve tiroid otoimmün hastalıklarının normal kadın fertilitatesini etkileyip etkilemediği tam olarak cevaplanmamıştır.

İnfertil kadın hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında tiroid peroksidaz antikor pozitifliği %18' e %8 olarak bulunmuştur²³. Tiroid peroksidaz antikor pozitifliği olan ve yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadın hastalar kontroller ile kıyaslandığında gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen antikor pozitif grupta abortus oranları daha fazla bulunmuştur²⁴. Antitiroid ve antiovaryan gibi organ spesifik otoantikorları pozitif, yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadın hastalarda gebelik oranı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$)²⁵.

2.5. Over Rezerv Testleri

Over rezerv testleri özellikle 35 yaş üzerinde, yaştan bağımsız nedeni açıklanamayan infertilitesi olan, ailede erken menopoz öyküsü olan, daha önce geçirilmiş over cerrahisi olan (kistektomi, drilling, tek taraflı ooferektomi), sigara kullanımı ve ekzojen gonadotropin stimülasyonuna kötü yanıtı olduğu bilinen hastalarda uygulanmalıdır^{26,27}.

Over rezerv testleri hastanın yaşı ile yakından ilgilidir. Over rezerv testlerinin reproduktif sonuçları etkileyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. FSH, estradiol (E2), Anti müllerien hormon (AMH), inhibin-B seviyelerinin ölçümünün yanı sıra ultrason ile antral folikül sayısı, over volüm ve vaskülaritesinin değerlendirilmesi de yarar sağlayabilir. Bununla birlikte **klomifen sitrat testi, ekzojen FSH ovaryen rezerv test (EFORT), GnRH-agonist stimülasyon testi (GAST)** ovaryen rezerv belirlemesi için kullanılabilecek provakatif metodlardır. FSH ve E2 değerlerinin erken foliküler fazda değerlendirilmesi (siklusun 3.günü) en sık uygulanan over rezerv testidir. FSH değerinin 10-15 IU/L'nin üzerinde ve E2 değerinin de 80 pg/ml'nin üzerinde olması kötü prognozla ilişkilidir. Tedavi öncesi ultrason ile antral folikül sayısının değerlendirilmesi yine önemli ve sık kullanılan değerlendirmeler arasındadır²⁸. AMH ultrasonda izleyebildiğimiz antral folikül kohortundan granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır ve folikül sayıları ile korelasyon göstermektedir, kişiye özgü over rezervini değerlendirmede değerlidir. KOH cevabını predikte etmesi açısından iyi bir belirteç olan AMH tedavi sonrası gebeliği predikte etme açısından iyi bir belirteç değildir ve kötü over rezervini değerlendirme de rutin tarama amaçlı kullanılmamaktadır. Ancak kişiye özgü stimülasyon protokollerinin düzenlemesinde

klirik yeri olabilir²⁹.Yakın zamanda yapılan bir çalışmada antral folikül sayısı ve AMH ölçümünün yardımcı üreme tekniklerinde over stimulasyonuna kötü cevabı en iyi predikte eden over rezervi değerdendirilmesi olarak belirtilmiştir³⁰. Over rezervini değerdendirmede 3.gün inhibin-B değerdelerinin önemi araştırılmış, inhibin-B’ nin 45 pg/ml altındaki değerdelerde gonadotropinlere cevabın daha kötü, elde edilen oosit sayısının daha az, iptal olasılığının daha yüksek ve gebelik oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise antral folikül büyüklüğünün inhibin B ve FSH değerdelerini etkilediğı ve bu değerdelerle 3.gün antral folikül sayısı ile olan pozitif kolerasyonu etkilediğı belirtilmiştir³¹. Bu grup hastada over rezervini gösteren testler içinde Anti -müllerian hormon (AMH) düzeylerinin over yanıtını predikte etmede geleneksel over rezerv testlerinden daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Anti-müllerian hormon düzeylerinin toplanan oosit sayısını göstermesi yanında oosit kalitesi ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. AMH düzeyleri yüksek olanlarda fertilizasyon oranının yüksek olduğu, abort oranının düşük olduğu gösterilmiştir³².

2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri

Fekundabiliteyi ve gebelik sonuçlarını arttırmak için oosit, sperm ve embriyonun manipule edilebileceğı birçok teknik tanımlanmıştır. Bunlar GIFT, ZIFT, IVF-ET ve ICSI prosedürlerini içermektedir. Bunlardan en çok kullanılanları ilk kez 1970 yılında gerçekleştirilen IVF-ET, ilk kez 1992 de bildirilen ve son yıllarda ağırlık kazanan ICSI prosedürleridir. IVF’ ye alternatif olarak geliştirilen sırası ile oosit ve spermatozoa ya da fertilize ovumun fallop tüpüne laparoskopik transferi olarak tanımlanan GIFT ve ZIFT yöntemlerinin IVF’ ye üstünlükleri gösterilememiştir^{33,34}.

2.6.1. İnvitro Fertilizasyon

1986' dan 1998' e kadar İVF siklusu başına doğum oranlarında %9'dan %25'e kadar artış olmuştur. İVF prosedürü için toplanan semen swim up ya da gradient sentrifugasyon yöntemleri ile işleme tabi tutulur. Ardından spermeler, proteinle desteklenmiş ortamda kapasitasyonu gerçekleştirmeleri için 4 saate kadar inkübe edilir. Daha sonra kapasite olmuş spermeler ovumla beraber inkübe edilir ve 18 saat sonra oositler fertilizasyon için incelenir³⁵. Düşük sperm sayısında (ejakulatta 2 milyondan az), motilitesi az ve morfolojisi bozuk olduğunda konvansiyonel İVF başarısız olur³⁴. Bu durumda bir ovumun fertilizasyonu için sadece fonksiyonel bir genomu ve sentrozomu olan bir spermatoza yeterli olduğu ICSI işlemi kullanılır. Böylece kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellucida ve oolemma'nın tanınması ve geçilmesi safhaları atlanmış olur. ICSI ile immotil ve vital olmayan spermatozoa ile fertilizasyon oranları düşüktür. Bunun dışında konsantrasyon, morfoloji ve yüksek antisperm antikor konsantrasyonları ICSI başarısını etkilemez. Parsiyel zonal diseksiyon (PZD) ve subzonal sperm enjeksiyonu (SuZI) yöntemlerinin fertilizasyon ve gebelik oranları ICSI' den daha az olduğu için terkedilmiştir^{34,36}.

İnfertil hastalarda In Vitro Fertilizasyon (İVF), intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ve embriyo transferini içeren yaygın bir infertilite tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. İVF oosit ve spermin vücut dışında, kültür ortamlarında döllenmesidir. İVF, infertilitenin tedavisinde kullanılmakla beraber özellikle çoğul gebelik oluştuğunda komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Çoğul gebelik oluştuğunda başta preterm doğum ve/veya düşük doğum ağırlığı gibi perinatal komplikasyon oranı artmaktadır³⁷.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı hem erken gebelik kaybı hem de embriyo implantasyon başarısızlığını kapsayan üzücü, travmatik ve pahalı bir klinik bulgudur. Tekrarlayan tüp bebek başarısızlığı (TTB) üzerinde uzlaşmış bir tanım yoktur. 40 yaş altı kadında en az 3 siklüs ve en az 4 embriyo transferi sonrası gebelik oluşmaması tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır^{38,39}.

Abortus ve başarısız İVF sikluslarının büyük bir bölümü defektif embriyo gelişimine bağlıdır. Kadınlarda translokasyon, mozaicism, inversiyon, delesyon, özellikle sentromere yakın kromozomal kırılma gibi anomaliler tekrarlayan implantasyon başarısızlığı vakalarında sık görülmektedir. Bu nedenle habitüel abortus öyküsü ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı varsa uterin anomali, ebeveynlerde karyotip anomalileri, protein C eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu ve antifosfolipid sendromu gibi nedenler başta olmak üzere ileri araştırma yapılır⁴⁰. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların bir kısmı yarı-allojenik fetal grefte karşı kusurlu bir bağışıklık yanıtına sahip olabilmektedir⁴¹.

2.7. İnfertilite ve Otoimmünite

2.7.1. Otoimmünite Kavramı

Vücutta hava ve oral yolla mukozal yüzeylerden alınan zararsız antijenlere karşı inflamatuvar yanıtın gelişmesini önlemek amaçlı aktif tolerans mekanizmaları gereklidir. Ancak toleransın en önemli bölümü self-toleranstır ki; vücudun kendi dokularına karşı bir saldırıda bulunmasını (otoimmün reaksiyonların oluşmasını) engeller. Otoimmünite, immün yanıtın farklı bileşenlerinin denge bozukluğu ile ilişkili olup, vücudun kendi antijenlerine karşı otoantikör geliştirdiği bir durumdur. Otoimmün reaksiyonların hassasiyeti farklı seviyelerde regüle edilir⁴².

Matür T-lenfositlerin antijenik uyarıya yanıt olarak proliferasyonu, antijenik peptid-MHC (major histocompatibility complex) stimülasyonunun yapısı ve kuvvetiyle ilişkilidir. Doku-spesifik otoimmünite, ek olarak enfeksiyona bağlı doku hasarı, iyatrojenik manipulasyonlar ve periferik otoantijen seviyeleri gibi lokal faktörlere bağımlıdır^{43,44,45,46}. Bir kez otoimmün bir hastalık geliştiğinde, daha geniş çaplı otoimmün reaksiyonlar oluşabilir; bu da kişinin birden fazla otoimmün hastalıkla karşılaşabileceğini gösterir.

2.7.2. Kadınlarda Reprodüktif Otoimmün Bozukluk

Kadın fertilitesi hipotalamo-pituiter-ovaryan aksın yüksek seviyede koordine ve senkronize etkileşimleri ile regüle edilir. Bu nedenle kadın fertilitesi reprodüktif sistem, nöroendokrin sistem ve immün sistemin hastalıkları veya disfonksiyonundan etkilenebilir. Reprodüktif otoimmün infertilite sendromu ilk olarak Gleicher ve arkadaşları tarafından endometriozis, infertilite ve artmış otoantikoru olan hastalarda tanımlanmıştır⁴⁷. Otoimmün mekanizmalar ve farklı otoantikorların artmış üretimi, prematür ovaryan yetmezlik (POY), endometriozis, PCOS, açıklanamayan infertilite ve tekrarlayan İVF başarısızlıklarında rol oynayabileceği gibi, preeklampsi ve spontan gebelik kayıplarında da patofizyolojiden sorumlu olabileceği farklı yayınlarda tartışılmıştır^{46,48,49,50,51}.

Otoimmünite ile ilişkili infertilite konsepti günümüzde halen tartışmalı konulardan biridir. Anormal otoimmün fonksiyonun erkek infertilitesinde olduğu kadar kadın infertilisinde de rol oynadığı ortaya konmuştur. Kadında anormal otoimmünite, primer olarak ovaryan doku komponentlerine karşı otoantikör aktivitesi ile ilişkili

iken, erkekte anormal otoimmütenin çoğunlukla spermatozoanın kendisine karşı olduğu gösterilmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda anormal otoimmün fonksiyonun hem kadın hem de erkek infertilitesinde organ spesifik bir süreç olduğu ve ovaryen ve testiküler antijenlerin primer hedef olarak seçildiği görülmüştür. Ancak son yıllarda buna ek olarak, daha az organ spesifik otoimmün süreçlerin de infertilite etiyolojisinde rol oynayabileceği tanımlanmıştır. Örneğin, infertil kadın hastalarda non-organ spesifik antikor insidansı belirgin bir şekilde yüksektir. Bu otoantikor anormalliklerinin insidansı, artmış infertilite oranları ile pozitif olarak korelasyon göstermektedir⁵². Diğer yandan bu organ spesifik olmayan otoantikorların kendilerinin mi, epifenomeni oldukları henüz tanımlanmamış bir immün defektin mi infertilite nedeni olduğu tartışma konusudur⁵³.

2.7.3. Prematür Ovaryen Yetmezlik

İnfertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş otoimmün bozukluk; prematür ovaryen yetmezlik olarak tanımlanır ve ovaryen yetmezliğe bağlı olarak 40 yaşından önce menstrasyonun kesilmesi ve eş zamanlı gonadotropin seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlanır⁵⁴. İnsidansı tam olarak tanımlanamamakla birlikte amenoreik kadınların %2-10'unda, genel kadın popülasyonunun ise %1-3'ünde görüldüğü tahmin edilmekte ve bu vakaların %66'sında otoimmün anormallikler izlenmektedir⁶⁴. Bu gözlem, günümüzdeki prematür ovaryen yetmezliklerin büyük oranının otoimmün etyolojiye bağlı olduğu görüşünün temelini oluşturur. Bu nedenle prematür ovaryen yetmezlik romatoid artrit, myastenia gravis, candida endokrinopatisi, psödoparatiroidizm, Addison hastalığı ve özellikle tiroid

bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir⁵⁵. Yapılan çalışmalarda prematür ovaryan yetmezliği olan hastaların yaklaşık üçte birinde antitiroid antikorlar saptanmıştır⁵⁶. Prematür ovaryan yetmezlik, multiple otoimmün endokrin yetmezlik sendromunun bir parçası da olabilir. Bu nedenle prematür ovaryan yetmezliği olan hastaların %20'sinde Addison hastalığı saptanması şaşırtıcı değildir. Overde otoimmün yanıtı neden olan bazı spesifik antijenler henüz net olarak tanımlanamamıştır, ancak ovaryan dokuda mevcut antikorlar birçok çalışmada ortaya konulmuştur⁵⁵.

Bir kadına POY tanısı konulduğu anda, overlerdeki hedef antijenlere karşı otoimmün atak mevcut olup foliküler kapasitenin azalmış olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hedef otoantijenlerin tanımlanması ve araştırmaların POY' in evrelerine odaklanması önem kazanmaktadır. Ne yazık ki, otoimmün kaynaklı POY'in prekürsör evreleri hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle POY gelişmeden otoantikor ilişkisi daha belirgin olabilir.

2.8. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Hashimoto tiroiditi 1912 yılında Japon bilim adamı Akira Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilen bu hastalık en sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Genel popülasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklerden daha sıktır⁶⁷⁻⁶⁹. T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan Hashimoto tiroiditinde, birçok genetik ve çevresel faktör etiyolojide rol oynar⁷⁰. Patolojik olarak hastalık tiroid bezinin lenfosit, plazma hücreleri ve nadiren multinükleer dev hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir.

Hashimoto tiroiditinde en sık bulgu tiroid büyümesidir. Hastaların %75'inde ötiroid guatr vardır. Hashimoto tiroiditi genelde otoantikorların kanda yükselmesiyle karakterizedir. Değişen otoantikor titresi hastalığın derecesini belirler. Bu antikorlar tiroglobuline (anti T), tiroid peroksidaza (anti-TPO), TSH reseptörlerine (anti-TSH) ve bazen de Na-I tansporter antijenine karşı oluşur⁷¹. Anti-TPO antikorları kronik lenfositik tiroiditin en sensitif markıdır⁷². Nordyke ve arkadaşlarının 831 Hashimoto tiroiditli hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların % 99'unda anti-TPO pozitif iken % 36'ında anti-T antikoru pozitif bulunmuştur. Daha detaylı incelendiğinde hastaların % 64'ünde anti- TPO tek başına pozitif bulunmuşken, sadece % 1'lik kısmında anti-T antikoru tek başına yüksek bulunmuştur⁷³. Hollowell ve arkadaşları tarafından 1988-1994 yılları arasında 17.353 kişi içeren çalışmada, anti-TPO antikorunun Hashimoto hastalığına özgü olduğu ve tek başına bakılabileceği, anti- T antikorunun ise anti-TPO antikoru olmadan tiroid hastalıklarıyla ilişkili olmadığı belirtilmiştir⁸¹. Böylece her iki otoantikoru yüksekliğinin tek başına anti-T antikoru yüksek titresi ile karşılaştırıldığında daha spesifik olduğu ve tek başına anti-T antikoru ölçümünün gereksiz olduğu anlaşılmıştır⁷³.

2.8.1. Tiroid Otoimmunitesi ve İnfertilite

Fekundite ve takiben oluşan gebelik durumu, hayatın devamlılığı için gerekli birsüreç olup, endokrin ve immün sistemlerin uyum içinde normal fonksiyonlarını sürdürmelerini gerektirir. Bununla birlikte uterin reseptivite için gerekli olan östrojen ve progesteronun yanında oosit maturasyonu için de tiroid hormonlarının normal seviyelerde olması gereklidir⁵⁷. Bu nedenle infertilite ve reproduktif bozukluklar, endokrin sistem veya immün sistem veya her ikisinin bozuklukları ile ilişkililebilir.

Bu sistemler doğrudan tiroid bezi ile ilişkili olabilirler. Bunun nedeni de reproduktif dönemdeki kadınlarda hipotiroidizmin en sık sebebinin tiroid otoimmünitesinin olmasıdır⁵⁸. Tiroid disfonksiyonu olan çoğu kadın menstrüel düzensizlikler, infertilite ve artmış gebelik morbiditesi yaşayabilmektedir.

Tiroid otoimmünitesi (TOI) prevalansı kadınlarda erkeklere oranla 5-10 kat daha fazladır. Bunun muhtemel sebebi de genetik faktörler, östrojen bağımlı etkilere X kromozomu anomalileridir⁵⁹. TOI reproduktif dönem kadınların %5-20'sinde görülen, en sık otoimmün hastalıktır.

Son dönemde TOI ile infertilite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bunların büyük çoğunluğu kontrolsüz ve heterojen gruplar olmalarına rağmen, infertilite kliniklerine başvuran hastalarda artmış TOI prevalansı saptanmıştır. Ancak eşlik eden faktörler, infertilite sebepleri, ölçüm yöntemleri ve araştırma türlerinin farklı olması nedeni ile bu verilerden ortak bir sonuç çıkarmak oldukça güçtür.

Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidi ile tubal infertilite, ovulatuvar disfonksiyon ve prematür ovaryen yetmezlik arasında ilişki saptanmıştır^{60,61,62}. TOI ile infertilite arasındaki bir diğer bağlantı da ovaryen sebeplere bağlı olarak izlenmiştir. Jansenn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polikistik over sendromu olan hastalarda TOI oranı %27 iken, olmayanlarda bu oran sadece %8 olarak saptanmıştır⁶³. Abalovich ve arkadaşları prematür ovaryen yetmezlikle TOI arasında bir ilişki bulmuş ve bu durumun da otoimmün etiyolojiye bağlı olabileceğini savunmuşlardır⁶².

Tiroid otoimmünitesi ve ovaryen rezerv arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada; 4894 infertil kadında benzer günlerde serum AMH, FT4, TSH ve anti-TPO değerleri

bakılmış ve 3929 kadında normal over rezervi (AMH = 10.-90. persentilin arasında) 487 kadında düşük over rezervi (AMH <10.persentil) ve 478 kadında yüksek over rezervi (AMH > 90.persentil) tespit edilmiştir. Düşük, normal ve yüksek ovaryen rezervli kadınlar arasında anti-TPO pozitifliği prevalansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük ovaryen rezervin gerçek nedenine yönelik analizde genetik nedenli (Turner sendromu, FMR1 mutasyonu,karyotip anomalileri veya dengesiz translokasyon) düşük over rezervine sahip kadınlarda klinik ve subklinik hipotiroidizm prevalansı yüksek bulunmuştur⁶⁴.

Diğer bir çalışmada 32 premenopozal levotiroksin tedavisi alan Hashimoto tiroditli 18-45 yaş arası kadın içeren grupta 49 sağlıklı kadın içeren grup karşılaştırılmıştır. İki grupta antral folikül sayısı bakımından belirgin fark saptanmamıştır. Hashimoto tiroditli hasta grubunda over rezervinde bozukluk izlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda Hashimoto tiroditli hastalarda serum AMH değeri yüksek bulunmuştur, bunun sebebiolarak Hashimoto tiroiditi ve polikistik over sendromunun ortak etyoloji paylaşması olarak düşünülmüştür⁶⁵.

Başka bir çalışmada tiroid otoantikörleri pozitif olan düşük over rezervli in vitro fertilizasyon hastalarında otoantikörlerin embriyo kalitesine etkisi incelenmiştir. 98 İVF siklustan elde edilen 431 embriyo kalitesine bakılmıştır. Antikörleri pozitif olan normal (<2,5 mIU/ml) ve yüksek TSH değerli hastaların embriyoları karşılaştırılmıştır. Antikör pozitifliği olan hipotiroidili hastalarda düşük embriyo kalitesi saptanmıştır⁶⁶.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Yöntemler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.11.2015 tarihli 2015-95 kod numarası ile etik kurul onayı almıştır.

Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'nde 2005-2015 yılları arasında İVF tedavisi görmüş hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların arşiv dosyalarına, hasta kayıtlarının olduğu veri tabanına bakılarak kadın ve erkek yaşı, adet 2- 3. günü bakılan antral folikül sayısı ve bazal hormon değerleri, tiroid fonksiyon testleri, anti-tiroid antikoru (anti-TPO ve anti-T), İVF siklus sayısı, vücut kitle indeksi değerleri kaydedilmiştir. Hastaların siklus verileri (over stimulasyon protokolü, stimulasyon sırasında alınan hormon verileri, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı, embriyo kalitesi) toplanmıştır. Hastane arşiv kayıtlarında ve veri tabanında bilgileri eksik olan hastalara telefon ile ulaşılarak veriler tamamlanmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: 20-44 yaş arası en az bir yıl infertilite öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya hem primer hemde sekonder infertil hastalar dahil edilmiştir.

Araştırma dışı kalma kriterleri: 20 yaşından küçük, 44 yaşından büyük, TESE'de sperm çıkmayan, kötü over rezervi dışında siklus iptali olan hastalar alınmamıştır. Polikistik over sendromlu hastalar over rezervi testleri içinde özellikle AFS tam değerlendirilemediği için ve hiperresponder olduklarından çalışma dışında tutulmuşlardır. Keza genel tanımı ile 20 ve üzerinde oosit toplanan hiperresponder

hastalarda çalışma kapsamı dışında tutulmuşlardır. Diğer endokrin bozukluğu olan (hiperprolaktinemi gibi) POY tanısı olan hastalar da çalışma kapsamı dışında tutulmuşlardır. Tiroid hormon ölçümleri tam olmayan hastalar da çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Uygulanan Kontrollü Ovaryen Hiperstimulyasyon Protokolleri:

Uzun Protokol: GnRH analoguna bir önceki siklüsün midlüteal döneminde (genellikle 21.gün) başlanmış, hipofizer-ovaryen baskılanmasından sonra (genellikle 10 gün agonist kullanımı sonrası) gonadotropinler tedaviye eklenmiş hCG gününe kadar ikisi beraber kullanılmıştır.

Antagonist Protokol: GnRH antagonistleri çoğul dozlar biçiminde uygulanmıştır. Siklüsün 2-3.gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanmış, dominant follikül 14 mm olduğunda ya da E2 200 pg/ ml'ye ulaştığında antagonist eklenmiş ve hCG gününe kadar devam edilmiştir.

Mikrodoz Protokol: 21 gün süreyle OKS kullanımı sonrası adet 2-3. günü GnRH analoguna başlanmış, analogun 3. gününden itibaren yüksek doz (300-450 IU/ mg) gonadotropin tedaviye eklenmiştir.

Laboratuvar Testleri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı tarafından Anti-T ve Anti-TPO analizi için 2005 ve 2012 yılları arasında Immulite 2000 Immunoassay System (Siemens AG, Almanya; anti-T: 0-40 IU/ml; anti-TPO:0-35 IU/ml), 2012 ve 2015 yılları arasında Roche Analytics E170 Immunology Analyzer (Roche Diagnostics, İsviçre; anti-T: 0-4.11 IU/ml; anti-TPO:0-5.61 IU/ml) kemilüminesans otoanalizörleri kullanılmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmada tiroid otoantikörlerinden herhangi biri (anti-TPO veya anti T) pozitif ve negatif olan hastalar gruplandırılmıştır. Bu çalışmada 40 yaş ve üzeri ve toplanan oosit sayısı ≤ 3 olan hastalar kötü ovaryen yanıtı olarak kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmanın primer araştırma amacı kötü over yanıtı olan hastalarda tiroid otoantikör varlığının normal yanıt olanlarla karşılaştırılmasıdır. Sekonder araştırma amacı ise tiroid otoantikör varlığının İVF tedavisinde gebelik sonuçlarına etkisidir. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10,0 programı kullanılmış olup, çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama ($\bar{X}$), Standart sapma (SD),iki grup arasındaki karşılaştırmalarında T test ve yüzde ile olan karşılaştırmalarda “Ki- kare testleri” kullanılmıştır.

4. BULGULAR

2005-2015 yılları arasında merkezimize başvuran toplam 1030 hastanın 1030 siklusuna ait verileri arşiv dosyaları taranarak toplandı. Bunlardan 100 hasta tiroid antikörlerine (anti-T veya anti-TPO) bakılmadığı için, 115 hasta PCOS veya aşırı yanıt veren hasta (20’den fazla oosit toplandığından) olduğundan, 3 hasta arşiv verilerine ulaşamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

4.1. Genel Veriler

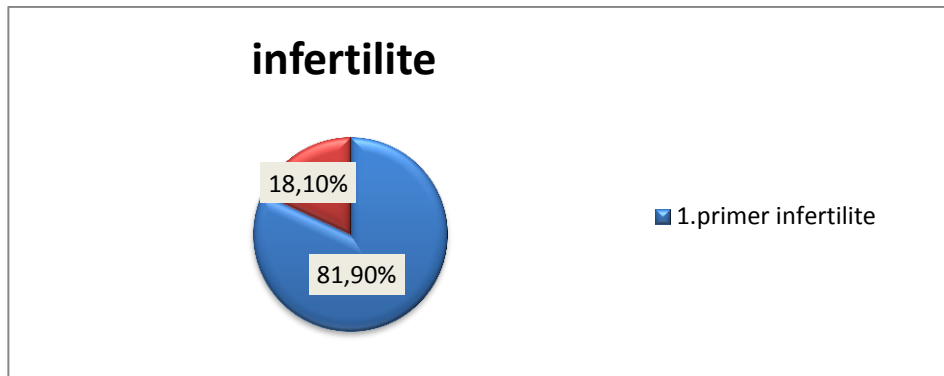
Çalışma grubunu oluşturan hastaların genel demografik verileri ve bazal hormon değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Çalışma grubunu oluşturan hastaların genel demografik verileri

	Ortalama	Minimum	Maksimum
Kadın yaşı	32,8 ± 5,4	20	44
Erkek yaşı	36,1 ± 5,9	23	61
İnfertilite süresi(yıl)	7,41 ± 9,9	0,5	15
VKİ	25,4 ± 10,5	19	45
AFS	8,1±4,3	0	25
Bazal FSH	7,8 ± 5,9	0,2	81
Bazal E2	52,6	0,1	827
TSH	2,0 ± 1,59	0,001	16,7

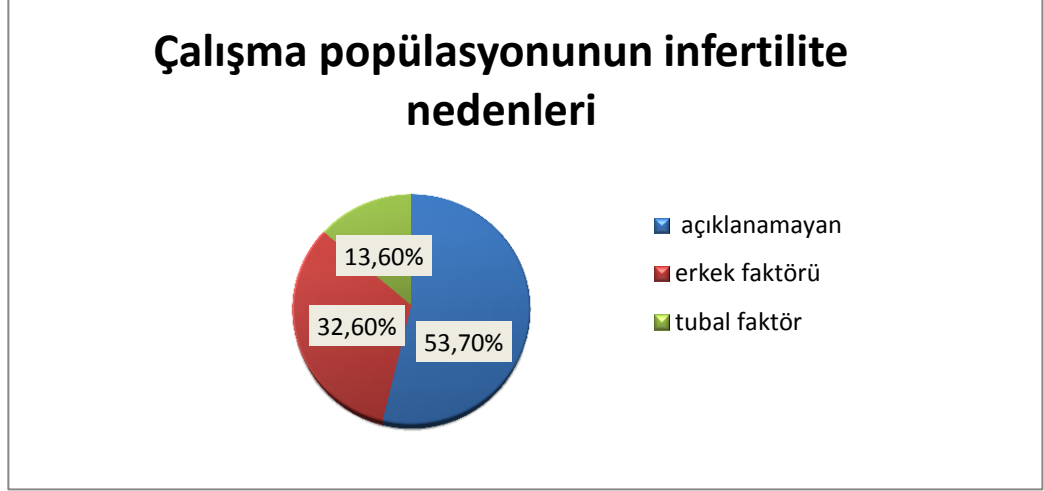
Hastaların infertilite türünün dağılımı Şekil -1’de gösterilmiştir. Hastaların çoğunun (%81,9) primer infertil olduğu saptanmıştır.

Şekil-1: Çalışma popülasyonunun infertilite türünün dağılımı



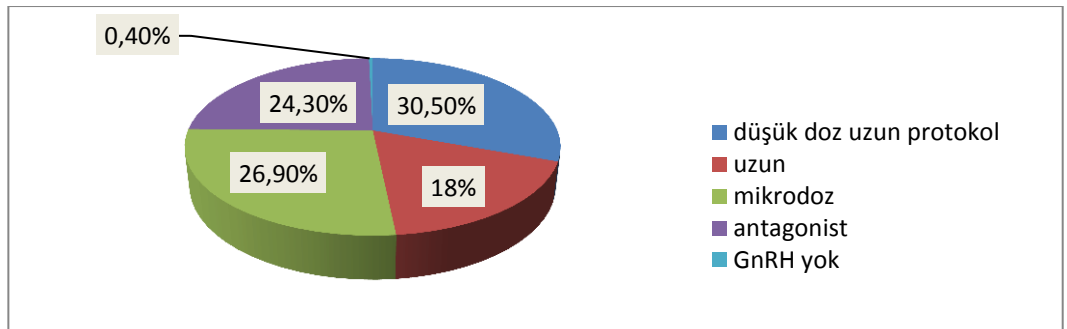
Hastaların infertilite tanıları değerlendirildiğinde %53,7’sinde (n=433) açıklanamayan, %32,6’sında (n=263) erkek faktörü, %13,6’sında (n=110) tubal faktör nedeniyle İVF yapıldığı belirlenmiştir. (Şekil -2)

Şekil -2: Çalışma popülasyonunun infertilite nedenlerinin dağılımı



Hastalara uygulanan kontrollü ovaryen hiperstimulasyon protokollerine değerlendirildiğinde, siklusların % 30,5'inde düşük doz uzun protokol (n=246), %17,8'inde uzun protokol (n= 144), %26,9'unda mikrod doz (n=217), %24,3'ünde antagonist (n=196) protokolü uygulandığı saptanmıştır. Üç siklusta (%0,4) GnRH verilmemiştir.(Şekil-3)

Şekil -3: Çalışma popülasyonuna uygulanan protokollerin dağılımı



Toplam 133 hastanın siklusları (%16,5) iptal olmuştur. Siklus iptal nedenleri Tablo-3' de gösterilmiştir.

Tablo-3: Çalışma popülasyonunun siklus iptal nedenleri

Siklus iptal nedenleri	Hasta sayısı	%
Kötü over yanıtı	57	7,1
Tek dominant folikül	21	2,6
Metafaz-2 oosit çıkmaması	9	1,1
M-2 oosit sperm olduğu halde embriyo transferine gidememe	12	1,5
Endometrial neden	2	0,2
Progesteron yükselmesi	2	0,2
Estrogen yükselmesi	1	0,1
Fertilizasyon başarısızlığı	9	1,1
OPU’ da oosit çıkmaması	14	1,7
Embriyo gelişim durması	6	0,7

Çalışma popülasyonuna ait siklus verileri Tablo-4’ te gösterilmiştir.

Tablo-4:Çalışma popülasyonundaki hastaların siklus verileri

Siklus başına veriler	Ortalama	Minimum	Maksimum
Toplanan oosit sayısı	11 ± 8	0	20
Metafaz 2 oosit sayısı	9 ± 6,5	0	20
Embriyo transfer günü	2,5 ± 0,54	2	5
Transfer edilen embriyo sayısı	2,5 ± 1,1	0	6
Transfer edilen G1 embriyo sayısı	2 ± 1,22	0	5

4.2. Popülasyonun Over Rezerv Verileri

Bu hastaların % 28,9' u (n= 233) düşük ovaryen rezervli olarak tespit edildi. Toplam 214 hastanın toplanan oosit sayısı < 3 olarak tespit edildi. Popülasyonun genel over rezerv değerleri Tablo- 5'de gösterilmiştir.

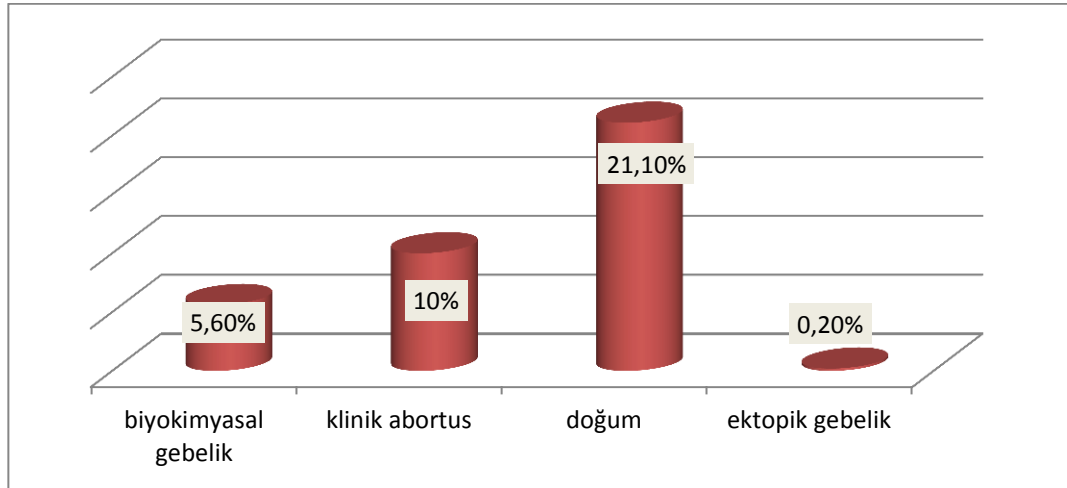
Tablo-5: Popülasyonun over rezerv verileri

	Ortalama	Minimum	Maksimum
AFS	8,1±4,3	0	25
Bazal FSH	7,8 ± 5,9	0,2	81
Bazal E2	52,6	0,1	827

4.3. Popülasyonun Genel Gebelik Verileri

Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların toplam gebelik sonuçları değerlendirdiğinde; 298 gebelik elde edildiği (%37) tespit edilmiştir. Bu gebeliklerin 45'i (% 5,6) biyokimyasal gebelik, 81'i (%10) klinik abortus, 170'i (%21,1) doğum ve 2'si (%0,2) ektopik gebelikle sonuçlanmıştır. (Grafik-4) Doğumlar detaylı olarak değerlendirildiğinde; 115'i tek term doğum, 27'si ikiz term doğum, 2'si tek preterm doğum ve 22'si ikiz preterm doğumla sonuçlanmıştır.

Şekil-4.Çalışma popülasyonunun gebelik sonuçlarının dağılımı

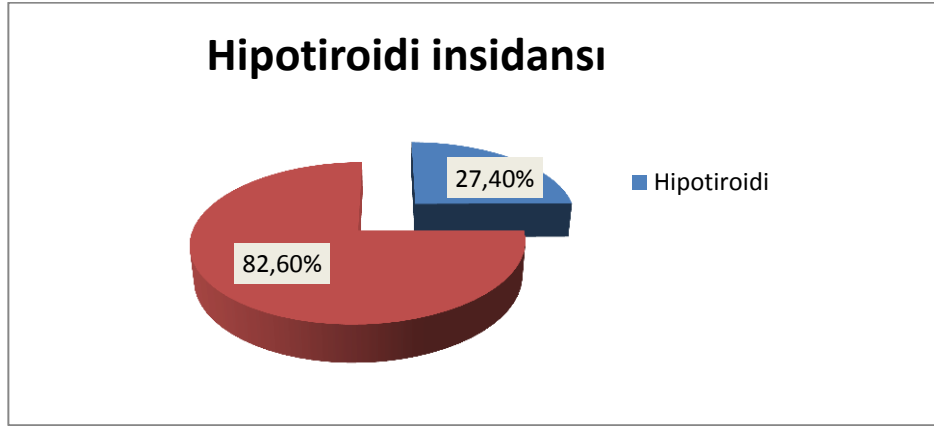


4.4. Popülasyonun Tiroid Verileri

Çalışma dışı bırakılan hastalar çıkartıldıktan sonra geriye kalan 806 hastanın % 54,7' si (n=441) tiroid otoantikorlarından herhangi biri pozitif (anti-TPO veya anti-T) iken %45,3' ünde ise (n= 365) tiroid otoantikoru negatif olarak saptandı. Tiroid otoantikoru pozitif olan popülasyonun % 11,4' ünde (n=92) anti-TPO , % 13,1' inde (n=106) anti-T pozitif iken, % 30,1' inde her iki antikor (anti-T ve anti-TPO) pozitif olarak saptanmıştır.

Popülasyonun tiroid verilerini değerlendirdiğinde; %27,4’ünde hipotiroidi (TSH $\geq 2,5$ mU/ml) saptanmıştır. Şekil-5

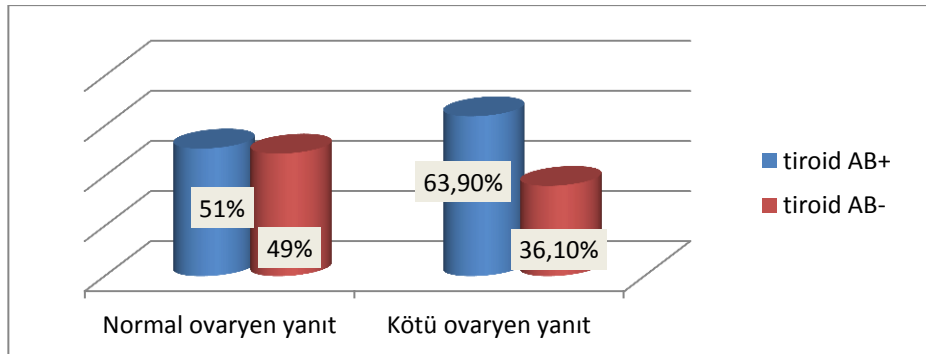
Şekil-5.Çalışma popülasyonunda hipotiroidi insidansı



4.4.1. Tiroid Otoantikorları ile Over Rezervi İlişkisi

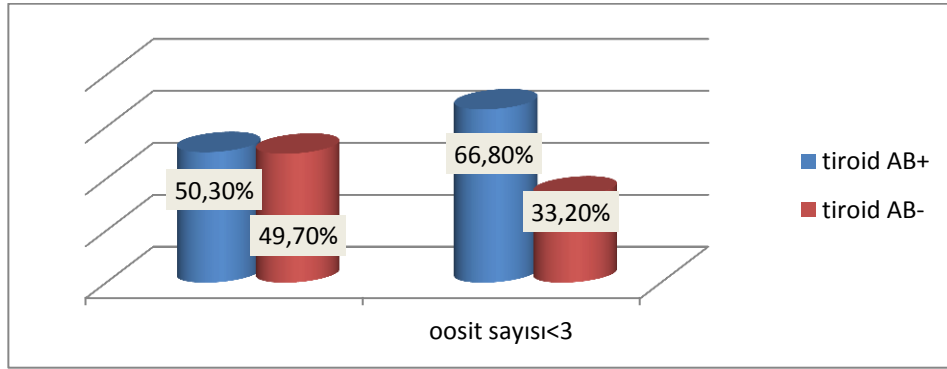
Popülasyonun %54,7’ ünde tiroid otoantikorları pozitif saptanmıştır. Kötü ovaryen rezervli hastalarda tiroid otoantikor pozitiflik oranı değerlendirdiğinde; normal ovaryen rezervli hastaların % 51’ inde (n=292),kötü ovaryen rezervli hastaların ise % 63,9’ unda (n=149) otoantikor pozitifliği saptanmıştır. Her iki grup arasında antikor pozitifliği arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$) (Şekil-6).

Şekil -6. Tiroid otoantikor pozitifliği ile over rezervi arasındaki ilişki



Tek başına oosit sayısına göre kötü over değerlendirildiğinde; oosit sayısı < 3 olan hastalar kötü ovaryen yanıt gösteren hastalar olarak değerlendirilmiştir. Oosit sayısı ≤ 3 olan toplam 214 hasta belirlenmiştir. Bu grubun % 66,8' inde (n=143) tiroidotoantikörleri pozitif iken, oosit sayısı > 3 olanların %50,3' ünde (n=298) otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Her iki grup arasında antikör pozitifliği arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir($p<0,001$).Şekil-7

Şekil -7. Tiroid otoantikör pozitifliği ile toplanan oosit sayısı arasındaki ilişki



Anti-TPO pozitifliği ile over rezervi ilişkisini ve gebelik sonuçlarına etkisi değerlendirildiğinde; kötü over rezervli hasta grubunda anti-TPO pozitifliği %54,5 (n=127) normal over rezervli hastalarda ise %45,5 (n=106) olarak saptandı. Her iki grup arasında anti-TPO pozitifliği arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Oosit sayısı ≤ 3 olan hasta grubunda anti-TPO pozitifliği %47,7 (n=102) ,oosit sayısı >3 olan hasta grubunda ise anti-TPO pozitifliği %39,7 (n= 233) olarak belirlenmiştir. Her iki grup arasında anti-TPO pozitifliği arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tiroid otoantikor pozitif olan popülasyonun bazı demografik özellikleri ve hormon değerlerinin antikor negatif hastalarla karşılaştırılması Tablo-6'da gösterilmiştir. İki grup arasında TSH değeri, ovulasyon indüksiyonunda uygulanan toplam doz, toplam oosit sayısı, metafaz II oosit ve transfer edilen embriyo adedi arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. İki grup arasında VKİ, adet 2-3. günü bakılan bazal FSH ve E2, ovulasyon indüksiyon süresi, E2 değeri max, AFS ve transfer edilen G1 embriyo %'si arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Tablo-6

Tablo-6. Tiroid otoantikor pozitif ve negatif hastaların bazı değerlerinin karşılaştırılması

	Tiroid AB (-)	Tiroid AB (+)	P
VKİ (kg/m ²)	25,1 ± 4,4	25,7 ± 13,1	NS
TSH	1,9 ± 1,1	2,2 ± 1,7	<0.05
Adetin 2-3.günü bazal FSH	7,9 ± 5,2	7,8 ± 6,4	NS
Adetin 2-3.günü bazal E2	53 ± 55,5	52,3 ± 61,4	NS
AFS (antral folikül sayısı)	8,4 ± 4,2	7,9 ± 4,2	NS
Ovulasyon indüksiyonu süresi (gün)	10,6 ± 7	13,3 ± 8	NS
Ovulasyon indüksiyonu toplam doz (IU)	3111 ± 1314	3459 ± 1609	<0.01
E2 değeri max	1583 ± 1040	1643 ± 1230	NS
Toplanan oosit sayısı	8,7 ± 5,7	7,3 ± 5,5	<0.0001
Metafaz II oosit sayısı	7,4 ± 4,4	6,7 ± 4,1	<0.05
Transfer edilen embriyo adedi	2,7 ± 1,1	2,1 ± 1,0	<0,05
Transfer edilen G1 embriyo %'si	88,1	86,2	NS

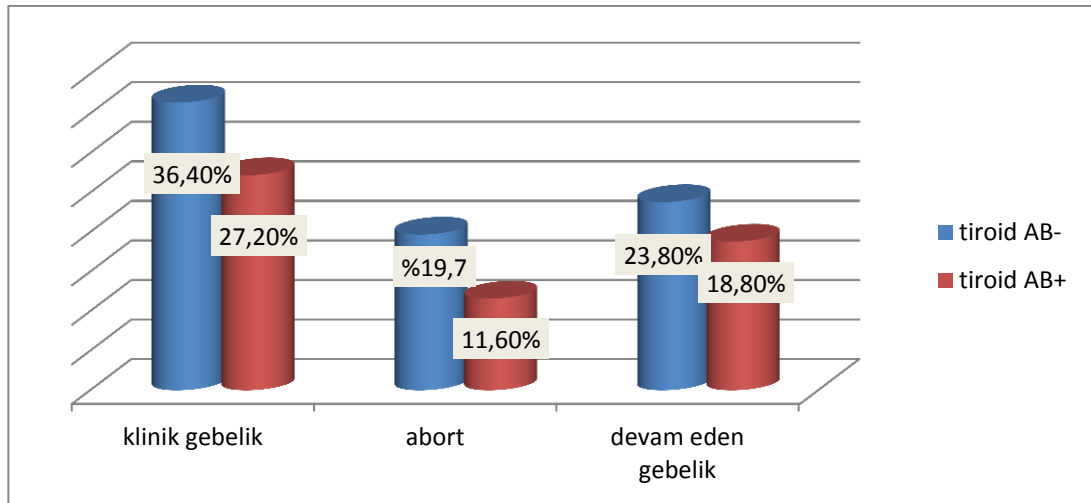
4.4.2. Tiroid Otoantikorlarının Gebelik Sonuçlarına Etkisi

Çalışma popülasyonunun toplam klinik gebelik oranı %31,4 (n=253) olarak tespit edilmiştir. Tiroid otoantikoru negatif popülasyonun klinik gebelik oranı %36,4 (n=133), otoantikoru pozitif olanların ise %27,2 (n=120) olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tiroid otoantikorların abort sonucuna etkisi değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (otoantikor pozitifliği olanlarda abort oranı %11,6, otoantikor negatifliği olanlarda ise %19,7)

Devam eden gebelik oranları karşılaştırıldığında; otoantikor pozitifliği olan grupta devam eden gebelik %18,8 (n= 83), otoantikoru negatif olanlarda ise %23,8 (n=87) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Şekil -8

Şekil-8. Klinik gebelik, abort ve devam eden gebelik sonuçlarının dağılımı



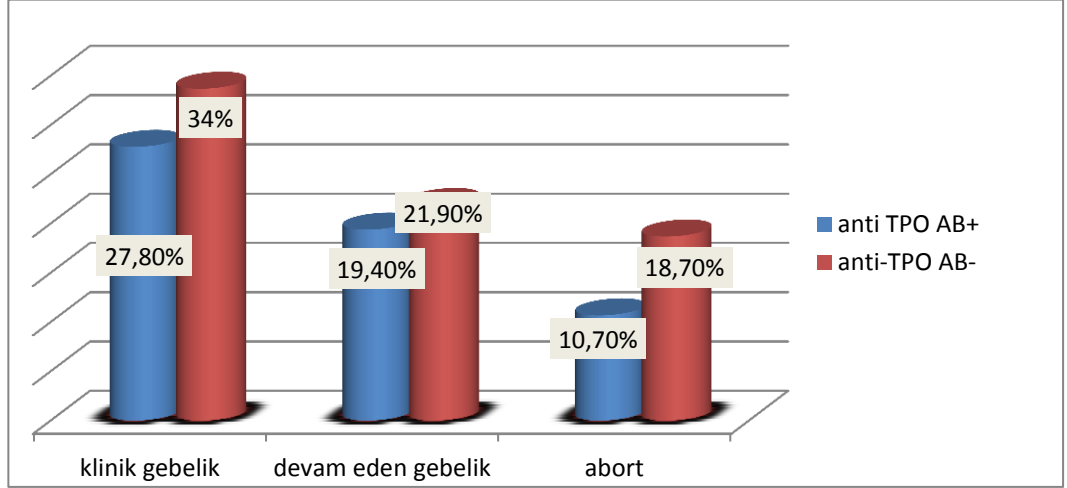
Anti-TPO pozitifliği olan grupta klinik gebelik sonuçlarını değerlendirdiğinde; Anti-TPO pozitifliği olan grupta klinik gebelik oranı %27,8 (n= 93), antikoru

negatif olan grupta ise %33,7 (n= 157) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Anti-TPO pozitifliği olan grupta devam eden gebelik oranları karşılaştırıldığında; Anti-TPO pozitifliği olan grupta %19,4(n=65) negatif olanlarda ise %21,9 (n=102) oranda devam eden gebelik saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Anti-TPO pozitifliği olan grupta abort sonuçları değerlendirildiğinde, anti-TPO pozitifliği olan grupta bu oran %10,7(n=36) iken, negatif olan grupta %18,7(n=87) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil-9).

Şekil-9. Anti-TPO antikorları pozitif hastalarda gebelik sonuçlarının dağılımı



4.4.3. Hipotiroidinin Gebelik Sonuçlarına Etkisi

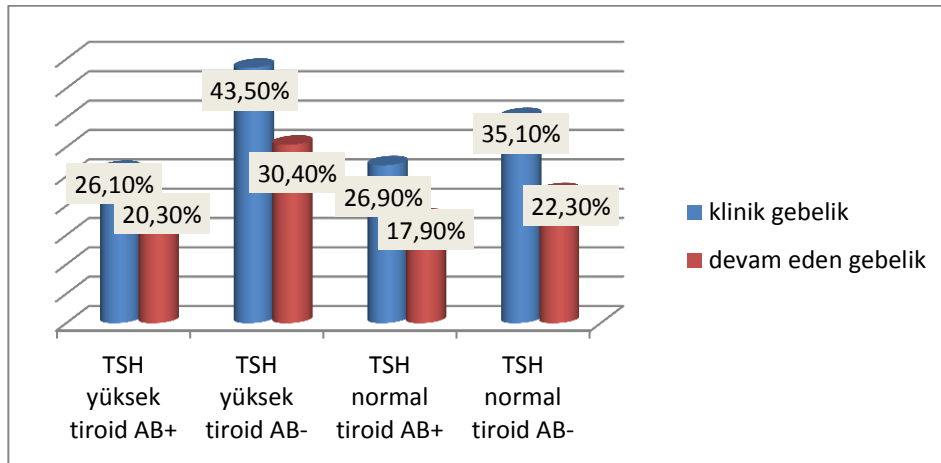
Hasta popülasyonu TSH ve antikor pozitifliğine göre değerlendirildi. Çalışma popülasyonunun % 19' unun TSH değeri yüksek ve tiroid otoantikoru pozitif (n=153), %8,6' sının TSH değeri yüksek ve antikoru negatif (n= 69), % 36' sının

TSH değeri normal ve antikoru pozitif (n= 290), % 36,1' inin ise TSH değeri normal ve antikoru negatif olarak saptanmıştır.

Klinik gebelik sonuçları değerlendirildiğinde; TSH değeri yüksek ($TSH \geq 2,5$) antikoru pozitif olan grupta klinik gebelik oranı % 26,1 (n= 40), TSH değeri yüksek ve antikoru negatif olan grupta % 43,5 (n= 30), TSH değeri normal ve antikoru pozitif olan grupta % 26,9 (n=78), TSH değeri normal ve antikoru negatif olan grupta ise klinik gebelik oranı % 35,1 (n=102) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Devam eden gebelik oranları karşılaştırıldığında; TSH değeri yüksek ($TSH \geq 2,5$) antikoru pozitif olan grupta klinik gebelik oranı % 20,3 (n= 31), TSH değeri yüksek ve antikoru negatif olan grupta % 30,4 (n= 21), TSH değeri normal ve antikoru pozitif olan grupta % 17,9 (n=52), TSH değeri normal ve antikoru negatif olan grupta ise klinik gebelik oranı % 22,3 (n=102) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında devam eden gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(Şekil 10).

Şekil-10. Hipotiroidili hastalarda gebelik sonuçlarının dağılımı



5. TARTIŞMA

Fekundite ve gebeliğin devamı, endokrin ve immün sistemlerin uyum içinde normal fonksiyonlarını sürdürmelerini gerektirir. Tiroid hormonları oosit maturasyonu ve blastokist gelişiminden başlayarak üremenin ve gebeliğin her safhasında esansiyel rol oynamaktadır. Otoimmün tiroid hastalıkları özellikle üreme çağındaki kadınlarda oldukça sık görülmekte ve bu çağıdaki kadınların % 5-20' sini etkilemektedir. Tiroid otoimmün hastalığı anti-tiroid antikor adı altında incelenen anti-T ve anti-TPO antikorlarının bulunması ile karakterizedir. Tiroid otoimmünitesi artmış infertilite insidansı ile birliktelik göstermektedir⁷⁴.Tiroid otoimmünitesi potansiyel olarak over rezervi azalması ile birlikte olabilir. Bu nedenle bu çalışmada temel olarak over rezervi azalması ile tiroid otoantikor varlığı arasındaki potansiyel ilişkinin IVF hastalarında araştırılması amaçlanmıştır.

Kötü over yanıtının tanımı günümüzde ESHRE Bologna kriterlerine göre: yaş $\geq$ 40 veya kötü over yanıtının diğer risk faktörleri olan daha önce konvansiyonel stimulyasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi ve anormal over rezerv testi varlığı (AFC $<$ 5-7 veya AMH $<$ 0,5-1,1 ng/ml) olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda kötü over rezerv tanımında Bologna kriterlerinebenzer tanımlama kullanılmıştır. Bunun nedeni hastaların büyük kısmının ilk siklus olması, bu nedenle daha önceki IVF tedavisinde ovaryen yanıtının olmaması, çalışmanın retrospektif olması ve bu nedenle de her hastanın over rezervi testlerinin tam olmamasıdır. Bu nedenle çalışmada kötü over rezervli hasta grubuna; 40 yaş ve üzeri olan hastalar ile toplanan oosit sayısı ≤ 3 olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda tiroid otoantikoru pozitif olan normal ve kötü over rezervli hasta grupları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında tiroid otoantikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sadece toplanan oosit sayısı ≤ 3 (kötü ovaryen yanıt) olan hasta grubunda tiroid otoantikor pozitifliğinin oosit sayısı >3 olan gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu istatistiksel sonuç tiroid otoantikorlarının over rezervi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada sadece Anti-TPO antikorlarının over rezervi ve gebelik sonucu üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Oosit sayısı ≤ 3 olan hasta grubunda anti-TPO pozitifliği, oosit sayısı >3 olan hasta grubu ile kıyaslamada yüksek bulunmuş ve gruplar arasında anti-TPO pozitifliği arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tiroid otoantikorları ile düşük over rezervi arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Çalışmalardan biri Abalovich ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmadır. Çalışmada 244 infertil hasta grubu ile 155 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hepsinde TSH değerine ve tiroid otoantikoru bakılmış ve infertil hasta grubunda subklinik hipotiroidizm oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna karşın gruplar arasında tiroid otoantikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır⁷⁶.

İkinci çalışma Tüten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çalışmada 32 premenopozal levotiroksin tedavisi alan Hashimoto tiroiditli 18-45 yaş arası kadın içeren gruba 49 sağlıklı kadın içeren kontrol grubu karşılaştırılmıştır. İki grup arasında VKİ, menstrüel siklus uzunluğu, FSH, LH, E2, PRL, TSH, fT4 ve AFS değerleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hashimoto tiroiditli hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında

serum AMH ve fT3 değerleri yüksek olarak saptanmıştır. Aynı zamanda Hashimoto tiroiditli grupta anti-T ve anti- TPO değerleri yüksek bulunmuş ve kontrol grubu ile kıyaslandığında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu alışma sonucunda Hashimoto tiroiditli hastalarda serum AMH değeri yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak Hashimoto tiroiditi ve polikistik over sendromunun ortak etyolojiyi paylaşması olarak dřnlmřtr⁶⁵.

Polyzos ve arkadaşları tarafından yapılmış olan diğer bir retrospektif çalışmada 4894 infertil kadında benzer günlerde serum AMH, FT4, TSH ve anti-TPO değerleri bakılmış ve 3929 kadında normal over rezervi (AMH=10.-90. persentilin arasında), 487 kadında düşük over rezervi (AMH>10. persentil) 478 kadında yüksek over rezervi (AMH>90.persentil) tespit edilmiştir. Düşük (%12,1), normal(% 10,3) ve yüksek ovaryen rezervli (% 9,8) kadınlar arasında anti-TPO pozitifliği prevalansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük ovaryen rezervin gerçek nedenine yönelik analizde Turner sendromu, FMR1 mutasyonu, karyotip anomalileri veya dengesiz translokasyon genetik nedenli düşük over rezervine sahip kadınlarda klinik ve subklinik hipotiroidizm prevalansı yüksek bulunmuřtur⁶⁴. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan en önemli farkı over rezervinin sadece AMH değerlerine göre sınıflandırılmasıdır. AMH siklik olarak varyasyon göstermediğinden over rezervini göstermede diğer biyokimyasal parametrelere göre daha iyi olsada; düşük AMH değeri olan hastalarda AMH değeri ile toplanan yumurta sayısını birebir değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızdaki kötü over yanıtı kriterlerinin daha uygun olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda ayrıca tiroid otoantikörlerin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldı. Tiroid otoantikör pozitif olan grupta klinik gebelik oranı % 27,2 iken otoantikörü negatif olan grupta % 36,4 olarak saptanmıştır. İki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında otoantikörü pozitif grupta gebelik oran düşüklüğü anlamlı olarak saptanmışken, devam eden gebelik ve abortus oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Anti-TPO pozitif olan hastaların klinik gebelik, devam eden gebelik ve abort oranlarının ise farklı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca TSH değeri yüksek ve tiroid otoantikörleri pozitif olan hasta grubunda klinik gebelik oranları daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Devam eden gebelik açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Chai JOYCE ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada; daha önce tiroid hastalığı tanısı konmamış ve ilk defa İVF tedavisi uygulanan 627 kadın hasta retrospektif olarak incelenmiş ve tiroid otoantikörü pozitif ya da negatif ve/veya subklinik hipotiroidisi olan hastalarda klinik gebelik, canlı doğum ve düşük oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak tiroid otoantikörlerinin İVF sonuçlarını etkilemediği tespit edilmiştir⁷⁵.

Sakar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada tiroid otoantikörü pozitif 49 hasta ve tiroid otoantikörü negatif 202 olmak üzere toplam 251 İVF tedavisi alan hasta incelenmiştir. Tiroid otoantikörü pozitif ve negatif olan gruplar arasında klinik gebelik, abort ve devam eden gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır⁷⁷.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İVF hastalarında tiroid otoantikörlerinin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır.²⁸ hasta içeren tiroid otoantikörü

pozitif grupla otoantikoru negatif 51 hasta içeren kontrol grubu karşılaştırılmış. Klinik gebelik oranları tiroid otoantikoru pozitif olan grupta daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$)⁷⁸.

Karacan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 253 İVF –ET hastası dahil edilmiştir. Tiroid otoantikoru pozitif ve negatif tiroid hasta gruplarının klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus oranları karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır⁷⁹. Muller ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise anti-TPO antikor pozitif ve negatif olan İVF hasta gruplarının abortus oranları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$)⁸⁰.

Bu çalışmaların dışında iki çalışmada tiroid otoantikor varlığı ile gebelik prognozu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bunlardan ilki Zhong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma olup; İVF-ET sonrası tiroid otoantikorları pozitif ve negatif grupların fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları karşılaştırılmıştır⁸⁶. Tiroid otoantikoru pozitif olan grupta kontrol grubuna göre fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Abortus oranı tiroid otoantikoru pozitif olan grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İkinci çalışma olan Monteleone ve arkadaşlarının 2009- 2010 yılları arasında yaptığı başka bir prospektif çalışmaya 31 infertil hasta dahil edilmiştir. Hepsinde oosit toplanma gününde foliküler sıvı ve serumda anti-tiroid antikorları bakılmıştır. Foliküler sıvı ve serumda tiroid otoantikor değerlerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Oosit fertilizasyon oranı, Grade A embriyo ve gebelik oranları tiroid otoantikor pozitif olanlarda tiroid otoantikor negatif grupla

kıyaslamada daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$). Abortus oranlarında gruplar arasında fark saptanmamıştır⁸⁷.

Yukarıda belirttiğimiz çalışmalardan sadece iki çalışma dışında diğer çalışmalarda tiroid otoantikor pozitif ve negatif hasta grupları arasında devam eden gebelik ve abortus oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve bu bulgular bizim çalışma sonucumuzla benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca yüksek TSH düzeyinin İVF hastalarında gebelik sonuçları üzerinde etkisi araştırıldı. Yüksek TSH ($\geq 2,5$ mU /l) düzeyinin klinik gebelik sonuçlarını kötü yönde etkilediği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Reh ve arkadaşlarının 2005-2008 yıllarını kapsayan retrospektif- kohort çalışma sonucunda yüksek TSH (cut-of $\geq 2,5$ mIU /ml alınmıştır) düzeyinin klinik gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır⁸². Aghahosseini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 816 infertil hasta dahil edilmiştir. TSH değeri $< 2,5$ ile $>2,5$ mIU /ml olan grupların klinik gebelik sonuçları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁸³. Michalakos ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise subklinik hiptiroidizmin klinik gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır⁸⁴. Mintziori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidizmin İVF hastalarında canlı doğum oranlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır⁸⁵. Sonuç olarak sıraladığımız çalışmalarla bizim çalışma arasında yüksek TSH düzeyi ile klinik gebelik sonuçları arasında korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızda geniş otoimmün hastalık taraması yapılmamış olup, sadece tiroid otoimmünitesi ile düşük over rezervi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tiroid otoimmün hastalıkları kadınlarda görülen otoimmün hastalıkların sadece küçük bir kısmını

oluşturmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda diğeri otoimmün hastalıklar ile düşük over rezervi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir^{48,49,50,51}.

Sonuç olarak bizim bulgularımız tiroid otoantikor pozitifliği ile düşük over rezervi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Tiroid otoantikorları pozitifliği klinik gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilerken, devam eden gebelik ve abortus üzerine etkisi saptanmamıştır.

6. ÖZET

Amaç: Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin over disfonksiyonu ve over rezervinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı tiroid otoantikor varlığının over rezervi ile ilişkisini ve gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

Tasarım: Retrospektif çalışma

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'nde 2005-2015 yılları arasında İVF tedavisi görmüş hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmada 2005-2015 yılları arasında 1030 inferil hastanın siklusuna ait veriler incelendi. Çalışma kriterlerine uymayan 224 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada tiroid otoantikorlarından herhangi biri (anti-TPO veya anti T) pozitif ve negatif olan hastalar gruplandırıldı. 40 yaş ve üzeri ve toplanan oosit sayısı ≤ 3 olan hastalar kötü ovaryen yanıtı olarak kabul edildi. Tiroid otoantikorları pozitif olan kötü ve normal ovaryen rezervli hastalar kıyaslandı. Tiroid otoantikorları pozitif hastaların gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldı.

Sonuç: Çalışmamızda tiroid otoantikoru pozitif olan normal ve kötü over rezervli hasta grupları karşılaştırılmıştır. Kötü over rezervli hasta grubunda normal over rezervli hasta grubu ile kıyaslamada tiroid otoantikor pozitifliği yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (% 63,9 ve % 51; $p < 0,001$). Sadece oosit sayısı ≤ 3 olan hasta grubunda tiroid otoantikor pozitifliği, oosit sayısı > 3 olan hasta grubu ile kıyaslamada yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (% 66,8 ve % 50,3; $p < 0,001$). Kötü ve normal over rezervli olan gruplar arasında anti-TPO pozitifliği

arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (% 54,5; % 45,5; $p>0,05$). Oosit sayısı <3 olan hasta grubunun oosit sayısı >3 olan hasta grubu ile kıyaslamada anti-TPO pozitifliği arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (% 47,7; % 39,7; $p< 0,05$).

Tiroid otoantikor pozitif olan grubun otoantikor negatif olan grupla kıyaslamada klinik gebelik oranı düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (% 27,2; % 36,4; $p< 0,05$). Devam eden gebelik ve abortus oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla; %23,8; %18,8; %19,7; % 11,6; $p>0,05$).

Hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi değerlendirildiğinde; TSH değeri yüksek($TSH \geq 2,5$ mU/ml) ve otoantikor pozitif olan grupta klinik gebelik oranı daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p< 0,05$). Devam eden gebelik oranları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p> 0,05$).

Sonuç: Bulgularımız tiroid otoantikor pozitifliğinin düşük over rezervi ile ilişkisi hipotezini desteklemektedir. Ayrıca tiroid otoantikorları pozitifliği klinik gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini, devam eden gebelik ve abortus üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

7. ABSTRACT

Objective: Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease and it is proposed that there may be relations between Hashimoto's thyroiditis and ovarian dysfunction and/or reduced ovarian reserve. The aim of this study was to investigate the relations between presence of thyroid antibodies and ovarian reserve and pregnancy outcomes.

Study Design: Retrospective study

Materials and Methods: This is a retrospective analysis of patient characteristics who had undergone IVF treatment between 2005 – 2015 at Department of Gynecology and Obstetrics, Gazi University Hospital. Data regarding IVF cycles of 1030 infertile patients was analyzed. 224 patients was excluded according to exclusion criterias. The patients were grouped according to positivity of thyroid antibodies (Anti-TPO or Anti-T). Patients over 40 years age with 3 or less number of oocyte collected were defined as poor ovarian response. Patients who tested positive for thyroid antibodies whether they were poor or normal ovarian reserves were compared, also pregnancy outcomes were analyzed.

Results: Patients groups who all tested positive for thyroid antibodies whether they were poor or normal ovarian reserves were compared. Antibody positivity was significantly higher in poor ovarian reserve group than in normal ovarian reserve group (63,9% and 51%, $p < 0,001$). Antibody positivity was significantly higher in 3 or less number of oocyte group than in 4 or more number of oocyte group (66,8% and 50,3%, $p < 0,001$). There was not significant difference of anti-TPO antibody positivity ratios between poor and normal ovarian reserve groups (54,5% and 45,5%,

$p > 0,05$). Anti-TPO antibody positivity was significantly higher in 3 or less number of oocyte group than in 4 or more number of oocyte group (47,7% and 39,7%, $p < 0,05$).

Pregnancy rates were significantly lower in antibody positive group than in antibody negative group (27,2% and 36,4%, $p < 0,05$). There was no statistically significant differences in ongoing pregnancy and abortion rates between antibody positive and negative groups (23,8%, 18,8%, 19,7% and 11,6% respectively, $p > 0,05$).

When effect of hypothyroidism on pregnancy outcomes is evaluated, clinical pregnancy rate were significantly lower in patients with high TSH levels ($\geq 2,5$ mU/ml) and antibody positivity ($p < 0,05$). There were no significant difference between groups in ongoing pregnancy rates ($p > 0,05$).

Conclusions: Results of this study supports the hypothesis regarding presence of relation between thyroid antibody positivity and poor ovarian reserve. We think that thyroid antibody positivity has an negative effect on clinical pregnancy outcomes however ongoing pregnancy and abortion rates are not affected.

8. KAYNAKLAR

- 1.Female infertility. In Leon Speroff and Marc A. Fritz. Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility. Seventh Edition, LWW. 2008
- 2.AbmaJC, Chandra A,Mosher WD, Peterson LS and Piccinino LJ Fertility, family planning and women' s health: new veri from the 1995 National Survey of Family Growth. Vital Health Stat 1997
- 3.Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril.1991
- 4.Female infertility. In Leon Speroff and Marc A. Fritz. Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility. Seventh Edition, LWW. 2008
- 5.Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril.1991
- 6.Aulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-İnany HG. Diagnosis and manegement of unexplained infertility: an update. Arch Gynecol Obstet. 2003 Feb
- 7.Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. Fertil Steril. 1982
- 8.Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MF. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998
- 9.Leon Speroff and Marc A. Fritz. Female infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Seventh Edition, LWW, 2005
- 10.Gökçe Anık, İn Vitro Fertilizasyon Hastalarında İnsan Menopozal Gonadotropininin Foliküler Sivi Endokrin Değerlerine Ve Embriyo Kalitesine Etkisi, Marmara Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2010.
- 11.Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AN. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Feb
- 12.Muzii L, Sereni Mİ, Battista C, Zullo MA, Tambone V, Angioli R. Tuboperitoneal factor of infertility: diagnosis and treatment. Clin Ter.2010Jan-Feb
- 13.Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12.Baskı 1998, İstanbul

14. Speroff L, Glass N. H. Kâse R.G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. 2007
15. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan
16. Male infertility. In Leon Speroff and Marc A Fritz. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh Edition, LWW. 2008
17. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. et al. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. Fertil Steril 2001
18. Bernard Jegou, Charles Pineau, Jorna Toppari. Spermatogenesis in vitro in mammals. In Assisted Reproductive Technology. Jonge CD, Barrat CLR, eds. Cambridge University Press: Cambridge. 2002
19. Ahmet Gökçe, Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Standart Semen Analizi, Turk Urol Sem 2011
20. Guidelines For The Investigation And Treatment Of Male Infertility. G.R. Dohle, K. Zsolt, A. Jungwirth, T. Diemer, A. Giwercman, C. Krausz Eur Urol 2002 Oct
21. Hakan Kaya, Okan Özkaya, Mekin Sezik, Semen Analizi ve Semen Parametrelerinin İnfertilite Tedavisine Etkileri, Türk Fertil. Der. 2003
22. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterin insemination. Hum Reprod Update. 2009 May-Jun
23. Kris Poppe, Daniel Glinoer, Andre Van Steirteghem, Herman Tournaye, Paul Devroey, Johan Schiettecatte and Brigitte Velkeniers, Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women, Thyroid, 2002
24. Roberto Negro, Tiziana Mangieri, Lamberto Coppola, Giovanni Presicce, Eugenio Caroli Casavola, Riccardo Gismondi, Giancarlo Locorotondo, Paolo Caroli, Antonio Pezzarossa, Davide Dazzi and Haslinda Hassan, Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study, Human Reproduction. 2005
25. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Burke M, Yust I, Grunfeld R and Amit A. Organ-specific autoantibodies are possible markers

- for reproductive failure: a prospective study in an invitro fertilization–embryo transfer programme. Hum Reprod, 1996
26. Taylor RC, Berkowitz J, McComb PF. Role of laparoscopic salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx, Fertil Steril. 2001
27. Gökçe Anik, İn Vitro Fertilizasyon Hastalarında İnsan Menopozal Gonadotropininin Foliküler Sivi Endokrin Değerlerine Ve Embriyo Kalitesine Etkisi, Marmara Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2010
28. Speroff L, Fritz Marc. A. Female Infertility. Speroff L, Fritz Marc. A, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005
29. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Sep
30. Broer SL, Mol B, Dölleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010 Jun
31. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N.A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2010 Feb
32. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berck CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive Technologies outcome. Fertil Steril 1997
33. Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002
34. Schlegel PN, Girardi SK. In vitro fertilization for male factor infertility. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997
35. Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri R., Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed, 2004

36. Nagy ZP, Liu J, Joris H, et al. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Human Reproduction*, 1995
37. Sema Aylan Gelen, *İn Vitro Fertilizasyon Sonrası Doğan Çocuklarda Astım Ve Diğer Allerjik Hastalıkların Görülme Sıklığı*, Uzmanlık Tezi İstanbul – 2007.
38. C Coughlan, Ledger W, Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod. Biomed. Online*. 2014 Jan
39. Loutradis D, Drakakis P, Dallianidis K, Bletsas SR, Milingos S, Doumplis N, Sofikitis N, Asteriou-Dionyssiou A, Michalas L, Michalas S: A double embryo transfer on days 2 and 4 or 5 improves pregnancy outcome in patients with good embryos but repeated failures in IVF or ICSI. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*, 2004
40. Margalioth EJ, Ben Chetrit A, Gal M, Eldar Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum. Reprod*. 2006 Dec
41. Peter Russell. Lyndal Anderson, Devora Lieberman, Kelton Tremellen, Helene Yılmaz, Bharathi Cheerla, Gavin Sacks. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure: Techniques, *Journal of Reproductive Immunology*, 2011
42. G.T. Nepom and W.W. Kwok, "Molecular basis for HLA-DQ association with IDDM", *Diabetes*, 1998
43. P. A. Muraro and D. C. Douek, Renewing the T cell repertoire to arrest autoimmune aggression. *Trends in Immunology*, 2006.
44. B. Gobert, P. Barbarino-Monnier, F. Guillet-May, M. C. Bene, and G. C. Faure, Anti-ovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation, *Journal of Reproduction & Fertility*, 1992
45. C. A. Byersdorfer, G. G. Schweitzer, and E. R. Unanue, Diabetes is predicted by the β level of autoantigen, *Journal of Immunology*, 2005.
46. P. F'enichel, B. Gobert, Y. Carr'e, P. Barbarino-Monnier, and S. Hi'eronimus, Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease, *Lancet*, 1999
47. N. Gleicher, A. El-Roeiy, E. Confino, and J. Friberg, Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstetrics & Gynecology*, 1987

48. T. Forges, P. Monnier-Barbarino, G. C. Faure, and M. C. B'en'e, Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology, *Human Reproduction*, 2004
49. E. Geva, A. Amit, L. Lerner-Geva, and J. B. Lessing, Autoimmunity and reproduction, *Fertility and Sterility*, 1997
50. G. Matarese, G. de Placido, Y. Nikas, and C. Alviggi, Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease?. *Trends in Molecular Medicine*, 2003
51. K. Reimand, I. Talja, K. Metskula, U. Kadastik, K. Matt, and R. Uibo, Autoantibody studies of female patients with reproductive failure, *Journal of Reproductive Immunology*, 2001
52. Gleicher, N., Pratt, D. and Dudkiewicz, A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure. A critical review. *Autoimmunity*, 1993
53. Gleicher, N., Liu, H.C., Dudkiewicz, A. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of in vitro fertilization success. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994
54. Blumenfeld, Z. Halachmi, Sarel, Alik Peretz, B. Premature ovarian failure the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil. Steril.* 1993
55. Cohen, I. and Speroff, L. Premature ovarian failure: Update. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1991
56. Coulam, C.B. Premature gonadal failure. *Fertil. Steril.* 1982
57. Jones RL. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004
58. Hollowell JG. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002
59. Tomer Y and Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endo Rev.* 2003

60. Prummel MF. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004
61. Poppe K. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*, 2002
62. Abalovich M. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007
63. Gerhard I. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod*. 1991
64. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod*. 2015 Jul
65. Tuten A et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Oct
66. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 May
67. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins.
68. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997
69. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000
70. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis*. 2005
71. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's The Thyroid* (9th edition) Lippincott & Williams and Wilkins Hagerstown, 2005
72. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990

73. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med*. 1993
74. Sevtap Kılıç ve arkadaşları. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome, *Gynecological Endocrinology*, November 2008
75. Chai J, Yeung WY, Lee CY, Li HW, Ho PC. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2014
76. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007 May
77. Sakar MN, Unal A, Atay AE, Zebitay AG, Verit FF, Demir S, Turfan M, Omer B. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction?. *Obstet Gynaecol*. 2016 Feb
78. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Jul
79. Karacan M, Alwaeely F, Cebi Z, Berberoglugil M, Batukan M, Ulug M, Arvas A, Camlibel T. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women. *Reprod Biomed Online*. 2013 Oct
80. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999 Jan
81. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES III). *Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.
82. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010 Dec

83. Aghahosseini M, Asgharifard H, Aleyasin A, Tehrani Banihashemi A. Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure. *Med J Islam Repub Iran*. 2014 Jun 15
84. Konstantinos G. Michalakis, Tolga B. Mesen, Lynae M. Braybo Bo Yu, Kevin S. Richter, Michael Levy, Eric Widra and James H. Segars. Subclinical elevations of TSH and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30
85. Mintziori G, Goulis DG, Gialamas E, Dosopoulos K, Zouzoulas D, Gitas G, Venetis CA, Toulis KA, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC. Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. *Gynecol Obstet Invest*. 2014
86. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012
87. Monteleone P1, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PGFemale infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Aug